# Anness I

# Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott mediċinali veterinarju, speċi ta' annimal, mnejn jingħata, l-applikant/id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri

| Stat Membru UE/ŻEE | Applikant/Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq | Isem | Għamla farmaċewtika | Qawwiet | Speċi ta' annimal | Frekwenza u mnejn jingħata | Doża rakkomandata |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L-Awstrija | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Il-Belġju | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Ir-Repubblika Ċeka | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Id-Danimarka | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |

| Stat Membru UE/ŻEE | Applikant/Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq | Isem | Għamla farmaċewtika | Qawwiet | Speċi ta' annimal | Frekwenza u mnejn jingħata | Doża rakkomandata |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Il-Finlandja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Franza | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Il-Ġermanja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Il-Greċja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |

| Stat Membru UE/ŻEE | Applikant/Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq | Isem | Għamla farmaċewtika | Qawwiet | Speċi ta' annimal | Frekwenza u mnejn jingħata | Doża rakkomandata |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L-Ungerija | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| L-Islanda | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| L-Irlanda | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Il-Lussemburgu | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |

| Stat Membru UE/ŻEE | Applikant/Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq | Isem | Għamla farmaċewtika | Qawwiet | Speċi ta' annimal | Frekwenza u mnejn jingħata | Doża rakkomandata |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Il-Pajjiżi l-Baxxi | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| In-Norveġja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Il-Polonja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Il-Portugall | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |

| Stat Membru UE/ŻEE | Applikant/Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq | Isem | Għamla farmaċewtika | Qawwiet | Speċi ta' annimal | Frekwenza u mnejn jingħata | Doża rakkomandata |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ir-Repubblika Slovakka | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Spanja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| L-Isvezja | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |
| Ir-Renju Unit | Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom | Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs | Pillola | Amoxicillin 40 mg<br>Clavulanic acid 10 mg | Qtates u klieb | Għoti orali, darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem | Rata ta' doża standard ta' 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg aċidu klavulaniku/kg piż tal-ġisem |

# Anness II

# Konklużjonijiet xjentifiċi għall-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

# Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Clavudale 50 mg pilloli għall-qtates u l-klieb u l-ismijiet assoċjati *(ara anness I)*, minn hawn il-quddiem issir referenza għalih bħala Clavudale 50 mg

## 1. Introduzzjoni

Clavudale 50 mg pilloli fih amoxicillin u aċidu klavulaniku fi proporzjon ta' 4:1, għalhekk il-pillola ta' 50 mg fiha 40 mg amoxicillin/10 mg aċidu klavulaniku. L-indikazzjonijiet proposti huma firxa ta' mard li jinkludu pijoderma profonda u superfiċjali, infezzjonijiet tat-tessut artab, infezzjonijiet tas-snien, infezzjonijiet tal-apparat urinarju, mard respiratorju u enterite fil-klieb u l-qtates. Ir-rata ta' doża standard proposta hija ta' 12.5 mg/kg darbtejn kuljum għal 5-7 ijiem. F'minorità ta' każijiet (każijiet refrattorji), hija proposta rata ta' doża ta' 25 mg/kg darbtejn kuljum sa 28 ġurnata.

Clavudale 50 mg ġie awtorizzat fir-Renju Unit fi 08/01/2010 skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE. Qiegħda tiġi ddikjarata bijoekwivalenza mal-prodott ta' referenza, Synulox Palatable Tablets 50 mg, imqiegħed fis-suq minn Pfizer Ltd u awtorizzat fir-Renju Unit sa mill-20/08/1990.

L-applikazzjoni ġiet sottomessa lill-Istati Membri Kkonċernati (L-Awstrija, il-Belġju, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, il-Finlandja, Franza, il-Ġermanja, il-Greċja, l-Ungerija, l-Islanda, l-Irlanda, il-Lussemburgu, il-Pajjiżi l-Baxxi, in-Norveġja, il-Polonja, il-Portugall, ir-Repubblika Slovakka, Spanja u l-Isvezja) skont il-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku. Matul il-proċedura, kien hemm nuqqas ta' qbil bejn l-Istat Membru ta' Referenza u l-Istati Membri Kkonċernati dwar it-turija ta' bijoekwivalenza fil-qtates bħala l-ispeċi fil-mira. Żewġ Stati Membri Kkonċernati (il-Pajjiżi l-Baxxi u l-Isvezja) ikkunsidraw li l-awtorizzazzjoni ta' Clavudale 50 mg fil-qtates tista' tippreżenta riskju serju potenzjali għas-saħħa tal-annimal minħabba li s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ma kinux intwerew biżżejjed. Bħala konsegwenza l-kwistjoni ġiet riferuta lis-CVMP.

Is-CVMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar it-tħassib imqajjem mill-Istati Membri Kkonċernati u biex jikkonkludi dwar il-bilanċ ta' benfiċċju /riskju għal Clavudale 50 mg.

## 2. Evalwazzjoni tad-dejta sottomessa

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE sar fuq bażi li l-applikant ma kienx wera b'mod suffiċjenti l-bijoekwivalenza bejn il-prodott ġeneriku, Clavudale 50 mg pillola għall-qtates u l-klieb, u l-prodott ta' referenza, Synulox Palatable Tablets 50 mg, fil-qtates bħala l-ispeċi fil-mira.

L-applikant kien wettaq studju ta' bijoekwivalenza *in vivo* crossover fuq żewġ perjodi fil-qtates. Barra minn hekk, sar studju komparattiv ta' dissoluzzjoni *in vitro* bejn il-prodotti ġeneriċi u ta' referenza. Fl-istudju ta' bijoekwivalenza *in vivo* li sar fuq il-qtates, l-intervall ta' fiduċja ta' 90% għall-proporzjon tal-mezzi ġeometriċi tal-parametri farmakokinetiċi pivotali biex juri l-bijoekwivalenza kien jaqa' fil-limiti pre-definiti ta' aċċettazzjoni ta' 0.8 sa 1.25 għall-aċidu klavulaniku. Madankollu, fil-każ tal-amoxicillin, il-limitu l-aktar baxx tal-intervall ta' fiduċja ta' 90% għall-proporzjon tal-mezzi ġeometriċi għall-konċentrazzjoni massima tal-plasma ($C_{max}$) u l-erja taħt il-konċentrazzjoni tal-plasma /kurva tal-ħin (AUC) waqa' eżatt taħt il-limitu ta' aċċettazzjoni. Meta dejta minn qattus partikulari, ikkunsidrata bħala varjabbli ħafna mill-applikant, kienet eskluża mill-analiżi, l-intervall ta' fiduċja ta' 90% waqa' bejn il-limiti ta' aċċettazzjoni. Madankollu, is-CVMP ikkunsidra li ma kienx xieraq li r-riżultati minn analiżi ta'

bijoekwivalenza jiġu esklużi jekk ma kinitx saret dispożizzjoni għal dan fil-protokoll tal-istudju. Ir-raġuni għall-profil farmakokinetiku anomalu f'dan il-qattus mhijiex magħrufa.

Kien ikkunsidrat li, minħabba l-varjabilità simili li kienet dehret bejn l-istudju fuq il-qtates u l-istudju akbar ta' bijoekwivalenza fuq il-klieb, id-daqs iżgħar tal-istudju fuq il-qtates jista' jkun li għamlu aktar vulnerabbli għall-effetti ta' qattus wieħed bi profil farmakokinetiku anomalu. In-nuqqas ta' turija ta' bijoekwivalenza seta' kien influwenzat mid-disinn tal-istudju (nuqqas ta' saħħa) aktar milli minn nuqqas veru ta' bijoekwivalenza tal-prodotti ġeneriċi u ta' referenza.

Il-linja gwida dwar it-twettiq ta' studji ta' bijoekwivalenza turi li bijoekwivalenza (bbażata fuq dejta *in vivo*) għandha dejjem tiġi stabbilita fuq il-bażi ta' studji konklussivi f'kull speċi maġġuri ta' annimali li għalihom qiegħda tintalab l-indikazzjoni. Minkejja dan, l-istudju ta' bijoekwivalenza fil-klieb jipprovdi assigurazzjoni li l-formulazzjoni tal-prodott mhijiex probabbli li tkun fattur li jikkontribwixxi għall-impatt fuq il-bijodisponibilità fil-qtates minħabba li l-pilloli ta' 50 mg u ta' 250 mg huma direttament proporzjonali u l-bijoekwivalenza fil-klieb kienet intweriet b'mod suffiċjenti għaż-żewġ sustanzi attivi. Intwera li, fil-klieb, is-sustanzi mhux attivi l-aktar użati li kienu preżenti fil-formolazzjoni ġenerika ma affettwawx ir-rata jew l-ammont ta' assorbiment ta' amoxicillin.

L-istudji ta' dissoluzzjoni ppreżentati mill-applikant urew profili simili ta' dissoluzzjoni meta tqabblu qawwiet differenti tal-prodotti ġeneriċi u ta' referenza, li jipprovdu riassigurazzjoni ulterjuri dwar il-kwalità farmaċewtika tal-pilloli.

Minħabba dan ta' hawn fuq, kif ukoll minħabba l-isforzi attwali biex jitnaqqas in-numru ta' annimali li jieħdu sehem fl-istudji, ma kienx ikkunsidrat li huwa neċessarju u ġustifikabbli li l-applikant jintalab biex iwettaq studju ieħor, akbar fuq il-qtates.

## Ir-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni għall-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Wara li kkunsidra d-dejta kollha sottomessa bil-miktub, is-CVMP jikkonkludi li ma hemmx bażi xjentifika rigoruża għal konklużjoni ta' riskju serju fil-qtates bħala l-ispeċi fil-mira fuq bażi ta' limitu aktar baxx ta' fiduċja għall-AUC ta' amoxicillin li waqa' ftit taħt il-limitu l-aktar baxx speċifikat minn qabel. Minħabba li,

- is-sustanzi mhux attivi u s-sustanzi attivi huma magħrufin sew;
- is-similarità tal-formulazzjonijiet tal-prodott ġeneriku u ta' referenza;
- it-turija aċċettata ta' bijoekwivalenza ta' bejn il-limiti ta' aċċettazzjoni ta' 0.8-1.25 fil-klieb permezz ta' pillola b'qawwa differenti;
- il-profili simili u rapidi ħafna ta' dissoluzzjoni tal-prodotti ġeneriċi u ta' referenza fit-tliet pHs;

huwa kkunsidrat li l-piż tal-evidenza jappoġġja li l-benefiċċji ta' dan il-prodott meta użat fuq il-qtates jegħleb ir-riskji potenzjali.

Għalhekk, is-CVMP jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Clavudale 50 mg pilloli għall-klieb u l-qtates u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I) li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti f'Anness III.

# Anness III

# Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta’ tagħrif

Is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta’ tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali li ntlaħqu matul il-proċedura tal-grupp ta’ Koordinazzjoni.