

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, del dosaggio del medicinale veterinario, della specie animale, della via di somministrazione, del richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	Forma farmaceutica	Dosaggi	Specie animali	Frequenza e via di somministrazione	Dose raccomandata
Austria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Belgio	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Repubblica Ceca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Danimarca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	Forma farmaceutica	Dosaggi	Specie animali	Frequenza e via di somministrazione	Dose raccomandata
Finlandia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Francia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Germania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Grecia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	Forma farmaceutica	Dosaggi	Specie animali	Frequenza e via di somministrazione	Dose raccomandata
Ungheria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Islanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Irlanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Lussemburgo	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	Forma farmaceutica	Dosaggi	Specie animali	Frequenza e via di somministrazione	Dose raccomandata
Paesi Bassi	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Norvegia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Polonia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Portogallo	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	Forma farmaceutica	Dosaggi	Specie animali	Frequenza e via di somministrazione	Dose raccomandata
Repubblica Slovacca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Spagna	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Svezia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo
Regno Unito	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Compressa	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatti e cani	Somministrazione orale, due volte al giorno per 5-7 giorni	Dosaggio standard di 10 mg di amoxicillina/2,5 mg di acido clavulanico/kg di peso corporeo

Allegato II

Conclusioni scientifiche per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Riassunto generale della valutazione scientifica di Clavudale 50 mg compresse per gatti e cani e denominazioni associate (vedere Allegato I), in prosieguo Clavudale 50 mg

1. Introduzione

Le compresse da 50 mg di Clavudale contengono amoxicillina e acido clavulanico nella proporzione di 4:1, pertanto la compressa da 50 mg contiene 40 mg di amoxicillina/10 mg di acido clavulanico. Le indicazioni proposte comprendono una serie di disturbi quali piodermite profonda e superficiale, infezioni dei tessuti molli, infezioni dentarie, infezioni del tratto urinario, disturbi respiratori ed enteriti in cani e gatti. Il dosaggio standard proposto è di 12,5 mg/kg due volte al giorno per 5-7 giorni. Per una minoranza di casi (casi refrattari), si propone un dosaggio di 25 mg/kg due volte al giorno fino a 28 giorni.

Clavudale 50 mg è stato autorizzato nel Regno Unito in data 08/01/2010 ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE. Si sostiene la bioequivalenza con il prodotto di riferimento, Synulox compresse appetibili da 50 mg, commercializzato da Pfizer Ltd e autorizzato nel Regno Unito dal 20/08/1990.

La domanda è stata presentata agli Stati membri interessati (Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Lussemburgo, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica Slovacca, Spagna, Svezia e Ungheria) ai sensi della procedura di mutuo riconoscimento. Durante la procedura, è emerso un disaccordo tra lo Stato membro di riferimento e gli Stati membri interessati in merito alla dimostrazione della bioequivalenza nella specie bersaglio gatto. Due Stati membri interessati (Paesi Bassi e Svezia) hanno ritenuto che l'autorizzazione di Clavudale 50 mg nei gatti potrebbe rappresentare un grave rischio per la salute dell'animale, poiché la sicurezza e l'efficacia del prodotto non erano state sufficientemente dimostrate. Di conseguenza, la questione è stata deferita al CVMP.

È stato chiesto al CVMP di esprimere il proprio parere riguardo alle preoccupazioni evidenziate dagli Stati membri interessati e di giungere a una conclusione in merito al rapporto rischi/benefici per Clavudale 50 mg.

2. Valutazione dei dati presentati

Il deferimento ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE è stato effettuato in quanto il richiedente non aveva dimostrato in modo soddisfacente la bioequivalenza tra il prodotto generico, Clavudale 50 mg compresse per gatti e cani, e il prodotto di riferimento, Synulox compresse appetibili da 50 mg, nella specie bersaglio gatto.

Il richiedente aveva condotto uno studio di bioequivalenza crossover in due periodi *in vivo* nei gatti. Inoltre, era stato effettuato uno studio di dissoluzione comparativo *in vitro* tra il prodotto generico e il prodotto di riferimento. Nello studio di bioequivalenza *in vivo* condotto nei gatti, l'intervallo di confidenza del 90% per il rapporto delle medie geometriche dei parametri farmacocinetici fondamentali per la dimostrazione della bioequivalenza rientrava nei limiti di accettazione predefiniti, compresi tra 0,8 e 1,25 per l'acido clavulanico. Tuttavia, nel caso dell'amoxicillina, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 90% per il rapporto delle medie geometriche per la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (AUC) si trovava appena sotto il limite di accettazione. Quando i dati di un gatto particolare, ritenuti erratici dal richiedente, sono stati

esclusi dall'analisi, l'intervallo di confidenza del 90% è rientrato nei limiti di accettazione. Tuttavia, il CVMP ha ritenuto che non fosse opportuno escludere i risultati derivanti da un'analisi di bioequivalenza se non vi era alcuna disposizione in merito nel protocollo di studio. Il motivo del profilo farmacocinetico anomalo di questo gatto non è noto.

È stato ritenuto che, data la variabilità analoga rilevata tra lo studio sui gatti e lo studio di bioequivalenza più ampio sui cani, la dimensione più ridotta dello studio sui gatti può avere reso quest'ultimo più vulnerabile agli effetti di un gatto con profilo farmacocinetico anomalo. L'impossibilità di dimostrare la bioequivalenza può altresì essere stata influenzata dal disegno dello studio (privo di consistenza), piuttosto che da una reale non bioequivalenza del prodotto generico e del prodotto di riferimento.

La linea guida sulla conduzione degli studi di bioequivalenza indica che la bioequivalenza (fondata su dati *in vivo*) dovrebbe sempre essere definita sulla base di studi conclusivi in ciascuna specie animale principale per cui si richiede un'indicazione. Tuttavia, lo studio di bioequivalenza nei cani rassicura che la formulazione del prodotto probabilmente non costituisce un fattore determinante sulla biodisponibilità nei gatti, dato che le compresse da 50 mg e 250 mg sono direttamente proporzionali e la bioequivalenza è stata dimostrata in modo soddisfacente nei cani per entrambi i principi attivi. È stato evidenziato che, nei cani, gli eccipienti comunemente utilizzati presenti nella formulazione generica non condizionavano la percentuale o il grado di assorbimento dell'amoxicillina.

Gli studi di dissoluzione presentati dal richiedente hanno dimostrato profili di dissoluzione simili se si confrontano diversi dosaggi del prodotto generico e del prodotto di riferimento, il che fornisce un'ulteriore conferma della qualità farmaceutica delle compresse.

In considerazione di quanto suddetto e dell'impegno attuale per ridurre il numero di animali che partecipano agli studi, non è stato ritenuto necessario e giustificabile proporre al richiedente di condurre un altro studio, più ampio, sui gatti.

Motivi della raccomandazione del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Tenuto conto di tutti i dati presentati per iscritto, il CVMP conclude che non esiste una base scientifica rigorosa per concludere che esiste un serio rischio nella specie bersaglio gatto in base al fatto che il limite di confidenza inferiore per l'AUC dell'amoxicillina si trovava appena al di sotto del limite inferiore predefinito. Considerati

- i principi attivi e gli eccipienti noti;
- la similarità tra le formulazioni del prodotto generico e del prodotto di riferimento;
- l'accettabilità della dimostrazione di bioequivalenza nei limiti di accettazione compresi tra 0,8 e 1,25 nei cani con compresse di dosaggio differente;
- i profili di dissoluzione simili e molto rapidi del prodotto generico e di riferimento a tre pH;

si ritiene che il peso dell'evidenza sia a favore del fatto che i benefici di questo prodotto sono superiori ai rischi potenziali quando utilizzato nei gatti.

Pertanto, il CVMP raccomanda il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Clavudale 50 mg compresse per gatti e cani e denominazioni associate (vedere Allegato I) il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono definiti nell'Allegato III.

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni finali concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento.