

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies-alvo, via de administração, requerente/titular da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Forma farmacêutica	Dosagens	Espécies -alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Áustria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Bélgica	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
República Checa	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Dinamarca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Forma farmacêutica	Dosagens	Espécies -alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Finlândia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
França	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Alemanha	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Grécia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Forma farmacêutica	Dosagens	Espécies -alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Hungria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Islândia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Irlanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Luxemburgo	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Forma farmacêutica	Dosagens	Espécies -alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Países Baixos	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Noruega	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Polónia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Portugal	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Forma farmacêutica	Dosagens	Espécies -alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Eslováquia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Espanha	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Suécia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal
Reino Unido	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, Reino Unido	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimido	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Gatos e cães	Administração por via oral, duas vezes por dia durante 5 a 7 dias	Taxa de dose padrão de 10 mg de amoxicilina / 2,5 mg de ácido clavulânico/kg de peso corporal

Anexo II

Conclusões científicas para a concessão da Autorização de Introdução no Mercado

Resumo da avaliação científica do Clavudale 50 mg comprimido para gatos e cães e nomes associados (*ver anexo I*), doravante referido como Clavudale 50 mg

1. Introdução

Clavudale 50 mg comprimidos contêm amoxicilina e ácido clavulânico numa proporção de 4:1; assim, o comprimido de 50 mg contém 40 mg de amoxicilina/10 mg de ácido clavulânico. As indicações propostas correspondem a uma diversidade de doenças, incluindo pioderma profundo e superficial, infecções dos tecidos moles, infecções dentárias, infecções do aparelho urinário, doença respiratória e enterite em cães e gatos. A taxa de dose padrão proposta é de 12,5 mg/kg duas vezes por dia, durante 5 a 7 dias. Para uma minoria de casos (casos refractários), é proposta uma taxa de dose de 25 mg/kg duas vezes por dia, durante até 28 dias.

Clavudale 50 mg recebeu autorização no Reino Unido a 8 de Janeiro de 2010 nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Directiva 2001/82/CE. É reivindicada bioequivalência com o medicamento de referência, Synulox Palatable Tablets 50 mg, comercializado pela Pfizer Ltd e autorizado no Reino Unido desde 20 de Agosto de 1990.

O pedido foi submetido aos Estados-Membros Envolvidos (Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Luxemburgo, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, República Checa e Suécia) ao abrigo do procedimento de reconhecimento mútuo. Durante o procedimento, observou-se uma divergência entre o Estado-Membro de Referência e os Estados-Membros Envolvidos relativamente à demonstração da bioequivalência na espécie-alvo gato. Dois Estados-Membros Envolvidos (Países Baixos e Suécia) consideraram que a autorização do Clavudale 50 mg em gatos podia representar um potencial risco grave para a saúde animal, na medida em que a segurança e a eficácia do medicamento não tinham sido demonstradas de forma suficiente. Por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP.

Foi solicitado ao CVMP que fornecesse o seu parecer quanto às preocupações manifestadas pelos Estados-Membros Envolvidos e que apresentasse uma conclusão sobre a relação risco-benefício do Clavudale 50 mg.

2. Avaliação dos dados apresentados

Este procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/83/CE foi efectuado com base no facto de o requerente não ter demonstrado de forma satisfatória a existência de bioequivalência entre o medicamento genérico, Clavudale 50 mg comprimido para gatos e cães, e o medicamento de referência, Synulox Palatable Tablets 50 mg, na espécie-alvo gato.

O requerente realizara um estudo de bioequivalência cruzado *in vivo* de dois períodos em gatos. Além disso, fora realizado um estudo de dissolução comparativo *in vitro* entre o medicamento genérico e o medicamento de referência. No estudo de bioequivalência *in vivo* realizado em gatos, o intervalo de confiança de 90 % para a relação das médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos essenciais para a demonstração da bioequivalência situou-se dentro dos limites de aceitação predefinidos de 0,8 a 1,25 para o ácido clavulânico. Contudo, no caso da amoxicilina, o limite inferior do intervalo de confiança de 90 % para a relação das médias geométricas da concentração plasmática máxima (C_{max}) e área debaixo da curva da concentração plasmática/tempo (AUC) situou-se imediatamente abaixo do limite de aceitação. Quando os dados de um gato específico, considerado atípico pelo requerente,

foram excluídos da análise, o intervalo de confiança de 90 % situou-se dentro dos limites de aceitação. Contudo, o CVMP considerou inadequado excluir os resultados de uma análise de bioequivalência no caso de essa exclusão não estar prevista no protocolo do estudo. Desconhece-se a causa do perfil farmacocinético anómalo neste gato.

Considerou-se que, dada a variabilidade semelhante que foi observada entre o estudo dos gatos e o estudo de bioequivalência dos cães de maiores dimensões, o tamanho menor do estudo dos gatos pode tê-lo tornado mais vulnerável aos efeitos de um gato com um perfil farmacocinético anómalo. A incapacidade para demonstrar bioequivalência pode muito bem ter sido influenciada pelo desenho do estudo (ausência de potência estatística) e não por uma não-bioequivalência genuína do medicamento genérico e do medicamento de referência.

A norma orientadora relativa à realização dos estudos de bioequivalência indica que a bioequivalência (baseada em dados *in vivo*) deve ser sempre estabelecida com base em estudos conclusivos em cada uma das principais espécies-alvo para a qual é reivindicada uma indicação. Não obstante, o estudo de bioequivalência em cães vem garantir que é improvável que a formulação do medicamento seja um factor influenciador com impacto na biodisponibilidade nos gatos, dado que os comprimidos de 50 mg e 250 mg são directamente proporcionais e a bioequivalência foi demonstrada de forma satisfatória nos cães, relativamente a ambas as substâncias activas. Foi demonstrado que, nos cães, os excipientes habitualmente utilizados presentes na formulação genérica não afectaram a taxa ou extensão da absorção da amoxicilina.

Os estudos de dissolução apresentados pelo requerente demonstraram perfis de dissolução semelhantes quando se compararam posologias diferentes do medicamento genérico e do medicamento de referência, o que garante ainda mais a qualidade farmacêutica dos comprimidos.

Dado o que foi previamente referido, bem como os esforços actuais para reduzir o número de animais a participarem nos estudos, foi considerado desnecessário e injustificado solicitar ao requerente a realização de um outro estudo, de maiores dimensões, em gatos.

Fundamentos para a recomendação de concessão das Autorizações de Introdução no Mercado

Tendo considerado todos os dados submetidos por escrito, o CVMP conclui que não existe qualquer base científica rigorosa para uma conclusão de risco grave na espécie-alvo gato com base num limite de confiança inferior para a AUC da amoxicilina que se situou, apenas por pouco, abaixo do limite inferior pré-especificado. Considerando,

- as substâncias activas e os excipientes devidamente conhecidos;
- a semelhança das formulações do medicamento genérico e do medicamento de referência;
- a demonstração de bioequivalência aceite dentro dos limites de aceitação de 0,8 a 1,25 nos cães com um comprimido de dosagem diferente;
- os perfis de dissolução semelhantes e muito rápidos do medicamento genérico e do medicamento de referência a três pH;

considera-se que o peso da evidência suporta que os benefícios deste medicamento, quando utilizado em gatos, são superiores aos potenciais riscos.

Por conseguinte, o CVMP recomenda a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para Clavudale 50 mg comprimidos para gatos e cães e nomes associados (ver Anexo I) para as quais o

Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos são as versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.