

Anexa I

**Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică,
concentrația produsului medicamentos de uz veterinar,
speciile de animale, calea de administrare,
solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață din
statele membre**

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Concentrații	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Austria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Belgia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Republica Cehă	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Danemarca	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Standard dose rate of 10 mg amoxicillin/ 2.5 mg clavulanic acid/kg bodyweight

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Concentrații	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Finlanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Franța	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Germania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Grecia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Concentrații	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Ungaria	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Islanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Irlanda	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Luxemburg	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Concentrații	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Jările de Jos	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Norvegia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Polonia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Portugalia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Concentrații	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Republica Slovacă	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Spania	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Suedia	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 40 mg / 10 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală
Regatul Unit	Dechra Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire SY4 4AS, United Kingdom	Clavudale 50 mg tablet for cats and dogs	Comprimate	Amoxicillin 40 mg Clavulanic acid 10 mg	Pisici și câini	Administrare orală, de două ori pe zi timp de 5-7 zile	Rată de doză standard de 10 mg amoxicilină/2,5 mg acid clavulanic/kg de greutate corporală

Anexa II

Concluzii științifice pentru acordarea autorizației de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru Clavudale 50 mg comprimate pentru pisici și câini și denumirile asociate (vezi Anexa I), denumit în continuare Clavudale 50 mg

1. Introducere

Clavudale 50 mg comprimate conține amoxicilină și acid clavulanic în proporție de 4:1, astfel, comprimatul de 50 mg conține 40 mg amoxicilină/10 mg acid clavulanic. Indicațiile propuse vizează o serie de boli, incluzând piodermită profundă și superficială, infecții ale țesuturilor moi, infecții stomatologice, infecții ale căilor urinare, boală respiratorie și enterită la câini și pisici. Rata de doză standard propusă este de 12,5 mg/kg de două ori pe zi timp de 5-7 zile. Într-o minoritate de cazuri (cazuri refractare), este propusă o rată de doză de 25 mg/kg de două ori pe zi timp de până la 28 de zile.

Clavudale 50 mg a fost autorizat în Regatul Unit la 8 ianuarie 2010 în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. Este invocată bioechivalența cu produsul de referință, Synulox Palatable Tablets 50 mg, comercializat de Pfizer Ltd și autorizat în Regatul Unit din 20 august 1990.

Cererea a fost depusă în statele membre în cauză (Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Islanda, Irlanda, Luxemburg, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, Portugalia, Republica Slovacă, Spania și Suedia) în baza procedurii de recunoaștere reciprocă. În cursul procedurii, a existat un dezacord între statul membru de referință și statele membre în cauză cu privire la demonstrarea bioechivalenței la specia țintă pisici. Două state membre în cauză (Țările de Jos și Suedia) au considerat că autorizarea Clavudale 50 mg la pisici poate prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea animalelor, întrucât siguranța și eficacitatea produsului nu au fost suficient demonstrate. În consecință, CVMP a fost sesizat cu privire la această chestiune.

CVMP a fost invitat să emită un aviz în legătură cu motivele de îngrijorare exprimate de statele membre în cauză și să concluzioneze cu privire la raportul risc/beneficiu pentru Clavudale 50 mg.

2. Evaluarea datelor prezentate

Această procedură de sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE a fost inițiată în baza faptului că solicitantul nu a demonstrat în mod satisfăcător bioechivalența dintre produsul generic, Clavudale 50 mg comprimate pentru pisici și câini, și produsul de referință, Synulox Palatable Tablets 50 mg, la specia țintă pisici.

Solicitantul desfășurase un studiu de bioechivalență *in vivo* încrucișat, cu două perioade, la pisici. În plus, un studiu *in vitro* comparativ privind profilul de dizolvare a fost desfășurat între produsul generic și produsul de referință. În studiul de bioechivalență *in vivo* desfășurat pe pisici, intervalul de încredere de 90% pentru raportul mediilor geometrice ale parametrilor farmacocinetici pivot pentru demonstrarea bioechivalenței s-a încadrat în limitele de acceptare predefinite de 0,8 până la 1,25 pentru acidul clavulanic. Cu toate acestea, în cazul amoxicilinei, limita inferioară a intervalului de încredere de 90% pentru raportul mediilor geometrice în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în timp (ASC) s-a situat cu puțin sub limita de acceptare. Când datele de la o anumită pisică, pe care solicitantul a considerat-o un caz excepțional, au fost excluse din analiză, intervalul de încredere 90% s-a încadrat în limitele de acceptare. Cu toate acestea, CVMP a considerat că nu este adecvat să se excludă rezultate dintr-o

analiză de bioechivalență dacă nu s-a prevăzut acest lucru în protocolul de studiu. Motivul profilului farmacocinetic anormal la pisica respectivă nu este cunoscut.

S-a considerat că, având în vedere variabilitatea similară observată între studiul la pisici și studiul mai amplu de bioechivalență la câini, este posibil ca dimensiunea mai redusă a studiului la pisici să-l fi făcut mai vulnerabil la efectele unei singure pisici cu un profil farmacocinetic anormal. Este posibil ca nedemonstrarea bioechivalenței să fi fost influențată de structura studiului (lipsa de putere statistică) și nu de non-bioechivalența reală a produsului generic cu cel de referință.

Ghidul privind desfășurarea studiilor de bioechivalență indică faptul că bioechivalența (pe baza datelor *in vivo*) trebuie stabilită întotdeauna pe baza unor studii concludente la fiecare specie majoră de animale pentru care se solicită o indicație. Totuși, studiul de bioechivalență la câini oferă asigurări că este puțin probabil ca formula produsului să fie un factor contributiv care să afecteze biodisponibilitatea la pisici, având în vedere că atât comprimatele de 50 mg, cât și cele de 250 mg sunt direct proporționale, iar bioechivalența a fost demonstrată în mod satisfăcător la câini pentru ambele substanțe active. S-a demonstrat că, la câini, excipienții utilizați în mod frecvent prezenți în formula generică nu afectează rata sau gradul de absorbție a amoxicilinei.

Studiile privind profilul de dizolvare prezentate de solicitant au demonstrat profiluri de dizolvare similare când au fost comparate concentrații diferite ale produsului generic și produsului de referință, ceea ce oferă asigurări suplimentare în ceea ce privește calitatea farmaceutică a comprimatelor.

Având în vedere cele de mai sus, precum și eforturile actuale de a reduce numărul de animale care iau parte la studii, s-a considerat inutil și nejustificat să se ceară solicitantului să desfășoare un alt studiu, mai amplu, la pisici.

Motive pentru recomandarea acordării autorizațiilor de punere pe piață

După analizarea tuturor datelor prezentate în scris, CVMP constată că nu există un temei științific riguros pentru emiterea unei concluzii privind un risc grav la specia țintă pisici pe baza unei limite de încredere inferioare pentru valoarea ASC a amoxicilinei situate doar cu puțin sub limita inferioară pre-specificată. Având în vedere,

- substanțele active și excipienții binecunoscuți;
- asemănarea dintre formulele produsului generic și produsului de referință;
- demonstrarea acceptată a bioechivalenței în limitele de acceptare de 0,8-1,25 la câini cu o concentrație diferită a comprimatelor;
- profilurile de dizolvare similare și foarte rapide ale produsului generic și produsului de referință la trei valori ale pH-ului;

se consideră că forța probantă a dovezilor confirmă faptul că beneficiile acestui produs, atunci când se utilizează la pisici, sunt mai mari decât riscurile potențiale.

Prin urmare, CVMP recomandă acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Clavudale 50 mg comprimate pentru pisici și câini și denumirile asociate (vezi Anexa I) pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul aflate în vigoare reprezintă versiunile finale obținute în cadrul procedurii Grupului de coordonare.