

Annexe I

Liste reprenant le nom, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, l'espèce animale, la voie d'administration, les temps d'attente, le demandeur, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Demandeur / Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosages	Espèce animale	Dose recommandée, fréquence et voie d'administration	Temps d'attente (viande et lait)
Pays-Bas	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspension intramammaire	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Vache laitière	Administration intramammaire aux vaches laitières à la posologie de 3 seringues par quartier atteint, administrées séparément à des intervalles de 12 heures	Non établi
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspension intramammaire	Amoxicillin 200 mg Clavulanic acid 50 mg Prednisolone 10 mg	Vache laitière	Administration intramammaire aux vaches laitières à la posologie de 3 seringues par quartier atteint, administrées séparément à des intervalles de 12 heures	Viande: 7 jours Lait: 60 heures

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension

1. Introduction

Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension (ci-après dénommé Nisamox) est une suspension intramammaire contenant de l'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée), de l'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium) et de la prednisolone. L'amoxicilline est une aminopénicilline semi-synthétique à large spectre d'activité bactéricide. L'acide clavulanique, une substance naturelle, est un inhibiteur de la bêta-lactamase et une substance synergique de l'amoxicilline. La prednisolone est un corticostéroïde anti inflammatoire. Nisamox est présenté en seringues unidoses de suspension huileuse à administrer par voie intramammaire. Nisamox est destiné au traitement de la mastite chez les vaches laitières, causée par les principaux agents pathogènes fréquemment présents au niveau des mamelles des vaches (*Staphylococci*, *Streptococci* et *Escherichia coli*).

Nisamox a été autorisé au Royaume-Uni le 21 février 2003 conformément à l'article 13, paragraphe 1 de la directive 2001/82/CE. Au moment de l'autorisation initiale, les difficultés rencontrées pour tenter de démontrer la bioéquivalence des préparations intramammaires étaient moins bien connues et les principes généraux appliqués par le demandeur dans la conduite de l'ensemble des études pharmacocinétiques étaient acceptés.

La demande a été soumise dans l'État membre concerné, les Pays-Bas, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. Durant la procédure, il y avait un désaccord entre l'État membre de référence et l'État membre concerné concernant l'applicabilité de la démonstration de la bioéquivalence systémique pour un produit d'application et à action locales, ainsi qu'une inquiétude supplémentaire quant à l'adéquation du temps d'attente proposé. Les Pays-Bas ont considéré que l'autorisation de Nisamox peut présenter un risque potentiel grave pour la santé humaine et animale, dans la mesure où la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été suffisamment démontrées. Par conséquent, l'affaire a été transmise au CVMP.

Le CVMP a été invité à rendre un avis sur les inquiétudes soulevées par les Pays-Bas et à parvenir à une conclusion en ce qui concerne le rapport bénéfices/risques de Nisamox.

2. Évaluation des données présentées

Pour les demandes soumises au titre de l'article 13, paragraphe 1 de la directive 2001/82/CE, le demandeur n'est pas obligé de présenter des résultats d'essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. À l'appui de la demande concernant Nisamox, des études ont été soumises visant à comparer les propriétés pharmacocinétiques dans le lait et le plasma entre le médicament générique et le médicament de référence. Une étude de tolérance a été présentée, pour évaluer la sécurité du produit chez les vaches laitières. Une évaluation du risque pour l'utilisateur et une évaluation de phase I des risques pour l'environnement ont également été fournies.

Trois études pharmacocinétiques comparatives ont été réalisées avec Nisamox et le médicament de référence, toutes avec une conception à deux phases et en cross-over.

- Une étude comparative a été réalisée sur le plasma pour mesurer les concentrations plasmatiques d'amoxicilline, de clavulanate et de prednisolone après l'injection intramammaire.
- Une étude comparative a été réalisée sur le lait pour mesurer les concentrations d'amoxicilline et d'acide clavulanique dans le lait. Cette étude a également servi à fournir des données sur les résidus d'amoxicilline et d'acide clavulanique, mesurés dans les échantillons de lait des quartiers (mammaires), prélevés à des intervalles de temps réguliers après l'injection de Nisamox et du médicament de référence.
- Une étude comparative sur le lait a été réalisée pour mesurer les concentrations de prednisolone dans le lait après l'injection intramammaire. Cette étude a également servi à fournir des données sur les résidus de ce principe actif.

Les données obtenues pour le plasma ont montré que, globalement, les intervalles de confiance étaient dans des limites acceptables pour l'amoxicilline et la prednisolone. Aucune conclusion n'a pu être tirée pour l'acide clavulanique, car les taux étaient pour la plupart inférieurs à la limite de quantification.

Les résultats des études menées sur le lait ont démontré que les concentrations en principes actifs étaient similaires à ceux du produit de référence après l'injection intramammaire de Nisamox, bien qu'il ait été noté une très forte variabilité entre les quartiers et entre les animaux pour chacun des paramètres pharmacocinétiques mesurés.

Le CVMP a discuté l'application des mêmes paramètres pharmacocinétiques utilisés dans les études classiques de bioéquivalence menées sur le plasma aux données comparatives obtenues pour le lait. Le principe essentiel de démonstration de la bioéquivalence est la comparaison de la fréquence et de l'intensité de l'exposition; l'échantillonnage ne peut donc pas être réalisé à partir du même compartiment que celui de l'administration et de l'excrétion. Par conséquent, les lignes directrices actuelles relatives à la bioéquivalence ne sont pas destinées à être appliquées aux médicaments intramammaires, car il n'est pas clairement connu dans quelle mesure un profil cinétique donné pour le lait est corrélé au comportement au niveau du site d'action.

En élaborant la méthode utilisée pour étudier la similitude en termes d'efficacité pour Nisamox, le demandeur n'a pas approfondi la conduite d'études cliniques comparatives, car il était prévu que les essais cliniques ne seraient pas assez sensibles pour déceler des différences entre Nisamox et le médicament de référence. En outre, le demandeur a soutenu que le lait n'était pas exclu dans la ligne directrice du CVMP pour la conduite des études de bioéquivalence (référence dans le paragraphe 5.1 à «autre liquide biologique»). Par conséquent, le demandeur a argumenté que des données pharmacocinétiques comparatives *in vivo* obtenues dans le lait et le plasma représentaient une méthode appropriée d'investigation de la bioéquivalence pour un médicament intramammaire. Le CVMP n'a pas pu tirer une conclusion positive concernant cette méthode.

Le demandeur a par ailleurs revendiqué que la formulation de Nisamox était suffisamment similaire à celle du produit de référence pour permettre de déroger à l'obligation de présenter des données *in vivo*. Quand il lui a été demandé de justifier davantage cette revendication, le demandeur a présenté des données comparant les caractéristiques physico-chimiques de Nisamox, notamment la viscosité, la taille des particules et la dissolution dans le lait, avec celles du médicament de référence. Il a été conclu que malgré la démonstration de la similitude entre Nisamox et le médicament de référence en ce qui concerne la formulation, la taille des particules et la viscosité, ces propriétés ne pouvaient être considérées dans ce cas que comme des justifications complémentaires et ne pouvaient pas remplacer des études cliniques pour démontrer l'efficacité. Les données relatives à la dissolution en particulier n'étaient pas concluantes, en raison des limites de la conception de l'étude.

En ce qui concerne les résidus, les données issues des études comparatives menées sur le lait montraient qu'au moment correspondant au temps d'attente proposé de 60 heures, tous les échantillons de lait des quartiers présentaient des concentrations en amoxicilline supérieures aux LMR pour le lait (4 µg/kg) et une partie des échantillons de lait contenaient de l'acide clavulanique à des concentrations égales ou supérieures aux LMR pour le lait, fixées à 200 µg/kg. Au moment du dernier point d'échantillonnage (108 heures), la moitié des échantillons de lait des quartiers présentaient des concentrations en amoxicilline supérieures aux LMR. Tous les échantillons de lait des quartiers prélevés 84 heures plus tard présentaient des concentrations en acide clavulanique inférieures aux LMR pour le lait. Concernant la prednisolone, les données montraient que les taux étaient inférieurs aux LMR pour le lait, fixés à 6 µg/kg à partir de 24 heures.

À la suite de ces données montrant que les LMR étaient dépassées à des moments se situant au-delà du temps d'attente, le demandeur a proposé un nouveau temps d'attente de 120 heures, obtenu par extrapolation statistique de ses données comparatives concernant le lait. Il a été conclu que l'ensemble de données et les analyses statistiques utilisés pour extrapoler le temps d'attente proposé présentaient des défauts et ne constituaient pas une base appropriée pour déduire un temps d'attente.

Une autre question examinée par le CVMP était une modification de la formulation de Nisamox au cours du développement pour augmenter la stabilité du produit, qui a été identifiée comme susceptible de changer la libération des principes actifs du produit dans les tissus. Le demandeur a présenté des données comparatives de viscosité pour l'«ancienne» et la «nouvelle» formulation de Nisamox.

Motifs du refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché et suspension de l'autorisation de mise sur le marché existante

Le CVMP a considéré que:

- les données présentées à l'appui de la présente demande n'ont pas montré que la bioéquivalence entre le produit testé et le médicament de référence avait été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité;
- l'efficacité de Nisamox n'était pas confirmée;
- le temps d'attente proposé pour Nisamox n'était pas suffisamment justifié;
- il n'est pas possible, sur la base des données présentées à l'appui de la présente demande, d'établir un rapport bénéfices-risques positif pour ce produit.

En conséquence, le CVMP a conclu que les éléments soumis à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 13 de la directive 2001/82/CE et a recommandé le refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension de l'autorisation de mise sur le marché existante dans l'État membre de référence. Les conditions de la levée de la suspension sont exposées dans l'annexe III.

Annexe III

Conditions de la levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Préalablement à la levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence doit s'assurer que les conditions ci-dessous sont remplies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

1. Des données cliniques appropriées doivent être présentées pour confirmer l'efficacité de Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension. Il convient d'envisager une conception d'étude de non-infériorité par rapport au produit de référence, en veillant en particulier à tester la sensibilité (p. ex. une étude à trois bras avec placebo). L'agent pathogène limitant la dose est *Staphylococcus aureus* produisant de la pénicillinase.
2. Une étude d'épuisement des résidus dans le lait doit être réalisée conformément à la «Note d'orientation pour la détermination des temps d'attente pour le lait» (EMA/CVMP/473/98-FINAL).