

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Belgique	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Belgique	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
République tchèque	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Estonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
France	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Allemagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Grèce	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Italie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Lettonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Luxembourg	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Pays-Bas	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés Portugal	Gabbrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République slovaque	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Slovénie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire
Royaume-Uni	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomycine	175 mg/ml	solution injectable	porcins	voie intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins (voir annexe I)

1. Introduction

La paromomycine fait partie du groupe des antibiotiques aminoglycosides. Elle a une activité à large spectre contre de nombreuses bactéries à Gram positif et à Gram négatif et son mode d'action dépend de la concentration. Elle peut être administrée par voie parentérale.

Une demande a été déposée au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir une demande générique d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure décentralisée pour le médicament vétérinaire «Parofor 175 mg/mL solution injectable», la Belgique étant l'État membre de référence (BE/V/0027/003/DC). Le produit de référence est «Gabbrovet solution injectable», autorisé dans quelques États membres. Il est autorisé en Belgique depuis 1985.

Au cours de la procédure décentralisée susmentionnée, il a été noté que des indications approuvées, des posologies et des temps d'attente différents existaient pour les médicaments vétérinaires contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins dans l'ensemble de l'Union européenne (UE). La Belgique a dès lors estimé qu'il était nécessaire de saisir le CVMP de cette question dans l'intérêt de la santé animale et de la protection de la sécurité des consommateurs dans l'Union.

2. Discussion des données disponibles

Données relatives à l'efficacité

Les médicaments vétérinaires concernés par cette saisine contiennent 250 mg/mL de sulfate de paromomycine en tant que substance active (ce qui équivaut à 175 mg/mL de paromomycine base ou à 175 000 UI/mL d'activité de paromomycine). Les porcins sont l'espèce cible et la voie d'administration est intramusculaire.

Les indications actuellement autorisées ne sont pas spécifiques et aucun agent pathogène particulier n'est mentionné, à savoir pour le traitement des infections bactériennes causées par des agents pathogènes sensibles à la paromomycine ou des infections bactériennes des voies respiratoires et du tractus uro-génital, de la mastite, de l'entérite, des abcès, des blessures, de la leishmaniose canine et en cas d'intervention chirurgicale.

Dans le cadre de la présente procédure de saisine, l'un des titulaires des autorisations de mise sur le marché a proposé de modifier les indications actuelles par les indications suivantes:

- Traitement contre la bactérie *E. coli* impliquée dans la colibacillose porcine (diarrhée néonatale, diarrhée post-sevrage, maladie de l'œdème) et contre les souches d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* avec une CMI ≤ 4 mg/L.

Le même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a fourni des données pour étayer l'utilisation de «Gabbrovet solution injectable» chez les porcins à une dose de 14 mg de paromomycine base/kg de poids corporel pendant cinq jours d'affilée

Le mécanisme d'action de la paromomycine a été bien décrit, tout comme les mécanismes de résistance antimicrobienne à la paromomycine

Une étude pharmacocinétique a été réalisée sur des animaux cibles à la dose recommandée (14 mg/kg de poids corporel de paromomycine). Le produit n'a montré aucune accumulation pendant la durée du traitement (5 jours). De plus, il était bien toléré.

Pour étayer son efficacité, des données relatives à la sensibilité ont été communiquées pour *E. coli* et *A. pleuropneumoniae* et une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) a été réalisée. La taille des échantillons des souches cibles n'était pas optimale pour établir une distinction entre le type sauvage et une population possédant des déterminants de résistance acquise.

Pour les antimicrobiens tels que la paromomycine, dont l'efficacité dépend de la concentration, des taux élevés de concentration plasmatique relatifs à la CMI de l'agent pathogène (ratio $C_{\max}/CMI$, également connu sous le nom de «quotient inhibiteur» ou QI) constituent un élément déterminant majeur de l'efficacité clinique; un ratio $C_{\max}/CMI > 8-10$ est suggéré pour obtenir une efficacité optimale.

Dans le cas de *E. coli*, l'analyse PK/PD n'était favorable que pour les souches dont la CMI était inférieure ou égale à 4,44 µg/mL. Partant, on pourrait s'attendre à ce que le médicament vétérinaire soit efficace contre *E. coli*, comme le montrent les résultats d'une récente étude relatifs à la sensibilité, où 76 % des souches seraient sensibles. Toutefois, ce résultat est susceptible de surestimer l'efficacité de la paromomycine à la dose recommandée, étant donné que le pourcentage de liaison de la paromomycine aux protéines plasmatiques n'a pas été déterminé, ce qui réduirait la fraction de la paromomycine plasmatique apte à combattre *E. coli*.

De plus, ce modèle ne vaut que pour les souches cibles dans les sites plasmatiques ou tissulaires ayant une distribution de la paromomycine équivalente, aucune prévisibilité ne peut être attendue contre l'agent pathogène localisé dans d'autres tissus.

En outre, aucune étude de détermination de la dose ni aucune étude de confirmation de la dose n'ont été mises à disposition afin de confirmer les résultats de l'analyse PK/PD, et aucun essai de terrain n'a été communiqué.

Enfin, le modèle PK/PD ne permet pas de justifier la durée du traitement.

Par conséquent, l'indication contre la colibacillose fondée sur un succès surestimé issu d'une modélisation théorique, contre *E. coli* strictement localisée dans le plasma, pour une durée de traitement non justifiée et non confirmée par des données cliniques, n'est pas acceptable.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également estimé que le médicament vétérinaire pourrait être utilisé pour traiter le syndrome mastite-métrite-agalactie (MMA) associé à *E. coli*, mais il a reconnu que d'autres données sont nécessaires afin d'évaluer le schéma posologique correct chez les animaux adultes. Toutefois, aucune donnée préclinique et clinique ne vient étayer l'indication pour le traitement de la MMA chez les truies.

En ce qui concerne *A. pleuropneumoniae*, l'analyse PK/PD fondée sur le quotient inhibiteur ($C_{\max}/CMI > 8$ à 10) montre que seuls 10 % de la population bactérienne cible seraient sensibles à la paromomycine administrée à la posologie recommandée. Ce résultat déjà médiocre est de surcroît susceptible de surestimer l'efficacité de la paromomycine à la dose recommandée, étant donné que le pourcentage de liaison de la paromomycine aux protéines plasmatiques n'a pas été déterminé, ce qui réduirait la fraction de la paromomycine plasmatique apte à combattre *A. pleuropneumoniae*. Par ailleurs, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas justifié la durée du traitement et n'a fourni aucune donnée clinique pour justifier la dose recommandée.

En conclusion, le CVMP a estimé que l'efficacité de ces médicaments vétérinaires n'était étayée pour aucune indication et aucune posologie.

En l'absence de données adéquates à l'appui des indications et de la posologie, il existe un risque qu'une administration du produit à la dose et pendant la durée de traitement actuellement recommandées rende le traitement inefficace et entraîne une éventuelle souffrance inutile chez les animaux traités. De plus, une administration du produit à une dose inappropriée comporte un risque supplémentaire de développement de résistances.

Données relatives aux résidus

L'étude de déplétion des résidus a été réalisée chez des porcs, par administration intramusculaire de la dose maximale recommandée de 14 mg de paromomycine/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours d'affilée.

Les phases animale et analytique de l'étude étaient toutes deux conformes aux exigences de BPL et aux lignes directrices européennes. Des échantillons ont été prélevés sur les animaux traités aux jours 4, 8, 12, 16, 20, 24 et 28 après la fin du traitement.

La quantification de paromomycine dans les tissus a été réalisée au moyen de méthodes analytiques CLHP-SM/SM validées.

L'évaluation statistique visant à établir le temps d'attente a été réalisée dans le respect de la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95)¹.

Les tissus les plus pertinents pour observer la présence de résidus de paromomycine étaient le muscle au site d'injection et le rein. Le muscle du site d'injection n'est pas le tissu le plus fiable pour le calcul du temps d'attente, étant donné qu'il est souvent caractérisé par une forte variabilité des taux de résidus, également confirmée dans ce cas par le nombre limité d'échantillons présentant des concentrations supérieures à la limite de quantification (2/4 au jour 12).

L'un des titulaires des autorisations de mise sur le marché a proposé un temps d'attente de 16 jours sur la base d'une régression linéaire avec le rein comme tissu limitant, et 16 jours avec le muscle du site d'injection, en utilisant la méthode «alternative», conformément à la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95).

Cependant, plusieurs insuffisances ont été observées dans l'étude concernant le stockage des échantillons, la stabilité des résidus dans les conditions de stockage, les très nombreux taux de récupération musculaire et l'absence d'un contrôle en forme d'anneau entourant l'échantillon prélevé au site d'injection principal.

Compte tenu des insuffisances observées dans le cadre de l'étude, aucun temps d'attente ne peut être couvert par une marge de sécurité. Par conséquent, il est impossible d'estimer de manière fiable un temps d'attente.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Il a été demandé au CVMP d'examiner l'ensemble des données précliniques, cliniques et relatives à la déplétion des résidus disponibles pour les médicaments vétérinaires contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcs et de recommander des indications appropriées, de formuler des recommandations de dosage et de proposer des temps d'attente. Le CVMP a été également invité à recommander, compte tenu des éléments décrits dans la notification de saisine, le maintien, la variation, la modification ou le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires concernés.

Évaluation des bénéfices

Les indications actuellement autorisées ne sont pas spécifiques et aucun agent pathogène particulier n'est mentionné, à savoir pour le traitement des infections bactériennes causées par des agents pathogènes sensibles à la paromomycine ou des infections bactériennes des voies respiratoires et du

¹ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMEA/CVMP/036/95) - [link](#)

tractus uro-génital, de la mastite, de l'entérite, des abcès, des blessures, de la leishmaniose canine et en cas d'intervention chirurgicale.

Évaluation des risques

Même si la sécurité des animaux cibles ne relevait pas du champ de la présente saisine, il n'existe aucun effet indésirable connu chez les porcins.

En l'absence de données adéquates à l'appui des indications et de la posologie, il existe un risque qu'une administration du produit à la dose actuellement recommandée rende le traitement inefficace et entraîne une éventuelle souffrance inutile chez les animaux traités. De plus, une administration du produit à une dose inappropriée comporte un risque supplémentaire de développement de résistances.

Le temps d'attente a été déterminé chez des animaux ayant un poids moyen de 37,2 kg (fourchette comprise entre 32 et 42,8 kg), traités conformément à la posologie recommandée pendant la durée de traitement la plus longue.

Des échantillons des tissus cibles ont été analysés au moyen de la méthode CLHP couplée à une détection SM/SM.

Les tissus les plus pertinents pour observer la présence de résidus de paromomycine étaient le muscle au site d'injection et le rein.

Pour le rein, un temps d'attente arrondi à 16 jours a été déterminé sur la base de la régression linéaire en utilisant la méthode «statistique», conformément à la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95).

Pour le site d'injection, un temps d'attente arrondi à 16 jours a été calculé en utilisant la méthode «alternative», conformément à la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95).

Toutefois les insuffisances observées dans l'étude (absence de données sur la stabilité pendant le stockage, très nombreux taux de récupération dans les échantillons musculaires et absence d'échantillon en forme d'anneau dans l'échantillon du site d'injection) ne peuvent être couvertes par aucune marge de sécurité. Par conséquent, il est impossible d'estimer de manière fiable un temps d'attente.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Étant donné qu'aucune donnée adéquate n'est disponible pour étayer les indications, la posologie et les temps d'attente, le CVMP n'est pas en mesure de recommander des indications, un dosage et des temps d'attente appropriés pour les médicaments vétérinaires concernés.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Par conséquent, le comité estime qu'en l'absence de données précliniques, cliniques et relatives à la déplétion des résidus adéquates et qu'étant donné que l'utilisation de ces médicaments est susceptible de présenter un risque pour la santé animale et humaine, le rapport bénéfice/risque pour les médicaments vétérinaires concernés contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins n'est pas favorable. Dès lors, le comité recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes pour les médicaments vétérinaires concernés contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé que l'utilisation des médicaments vétérinaires contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins n'est pas étayée par des données précliniques, cliniques et relatives à la déplétion des résidus et que les indications, les schémas posologiques et le temps d'attente actuellement recommandés pourraient présenter un risque éventuel pour la santé animale et humaine;
- le CVMP a conclu que l'évaluation bénéfice/risque des médicaments vétérinaires contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins est négative, étant donné que les données utilisées pour étayer l'efficacité de ces médicaments vétérinaires pour les indications proposées à la dose thérapeutique recommandée étaient inadéquates et qu'en raison de cette insuffisance, le traitement risque d'être inefficace et une résistance antimicrobienne risque de se développer;

le CVMP a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la paromomycine à administrer par voie parentérale aux porcins, comme indiqué à l'annexe I.

Les conditions pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont décrites à l'annexe III.

Annexe III

Conditions pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes veillent à ce que les conditions suivantes soient remplies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché concernés:

- des données cliniques adéquates doivent être fournies pour étayer une indication contre la colibacillose à la dose et pendant la durée du traitement recommandées. Étant donné que la colibacillose est une maladie complexe (y compris la diarrhée néonatale, la diarrhée post-sevrage, la maladie de l'œdème, la septicémie, la polysérite, la mastite coliforme et les infections des voies urinaires) et qu'elle est causée par différents types de bactéries *Escherichia coli* (*E. coli* entéropathogène, *E. coli* productrice de shigatoxine, *E. coli* entérotoxigène, etc.), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient définir la ou les indications cliniques aussi précisément que possible en incluant également la sous-catégorie (âge et type de production) des animaux cibles. Une justification doit être fournie pour la dose et la durée du traitement. Des données cliniques pertinentes (y compris les BPC et une étude de terrain randomisée en insu) sont requises pour chaque allégation liée à un type spécifique d'*Escherichia coli*;
- des données cliniques adéquates (y compris les BPC et une étude de terrain randomisée en insu) doivent être fournies à l'appui du traitement de la pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae* à la dose et pendant la durée de traitement recommandées. Une justification doit être fournie pour la dose et la durée du traitement;
- une nouvelle étude de la déplétion des résidus est requise, que le schéma posologique ait été modifié ou non. Le temps d'attente devrait être fondé sur des données fiables et complètes (phase animale et validation de la méthode analytique), conformément aux lignes directrices en vigueur;
- si l'efficacité est démontrée pour un schéma posologique différent de celui autorisé au moment de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché, les aspects suivants devraient être examinés du point de vue de la sécurité:
 - évaluation de l'incidence sur l'environnement;
 - effet(s) éventuel(s) sur la sécurité de l'utilisateur;
 - effet(s) éventuel(s) sur la tolérance de l'animal cible;
- une évaluation bénéfique/risque soulignant que les bénéfices cliniques de ces médicaments vétérinaires sont supérieurs aux risques éventuels concernant la santé animale et le développement de résistances, ainsi que (le cas échéant) les risques pour l'environnement et les utilisateurs, doit être fournie.