

## **ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,  
LES ESPÈCES ANIMALES, LA FRÉQUENCE ET LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES  
DOSES RECOMMANDÉES, LES TEMPS D'ATTENTE, LES TITULAIRES DES  
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES  
CONCERNÉS PAR LA SAISINE**

<b>État membre</b>	<b>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</b>	<b>Nom de fantaisie du produit</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Dosage</b>	<b>Espèce animale</b>	<b>Fréquence et voie d'administration</b>	<b>Dose recommandée</b>	<b>Temps d'attente (viande et lait)</b>
République tchèque	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Suspension injectable	150 mg/ml	Bovin, porc	Deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle	15 mg d'amoxicilline/kg de poids corporel (équivalent à 1 ml/10 kg)	Viande et abats : Bovin : 58 jours Porc : 35 jours  Lait : 2,5 jours
Espagne <sup>1</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Suspension injectable	150 mg/ml	Bovin, porc	Deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle	15 mg d'amoxicilline/kg de poids corporel (équivalent à 1 ml/10 kg)	Viande et abats : Bovin : 58 jours Porc : 35 jours  Lait : 2,5 jours
Italie	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Suspension injectable	150 mg/ml	Bovin, porc	Deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle	15 mg d'amoxicilline/kg de poids corporel (équivalent à 1 ml/10 kg)	Viande et abats : Bovin : 58 jours Porc : 35 jours  Lait : 2,5 jours
France <sup>2</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Suspension injectable	150 mg/ml	Bovin, porc	Deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle	15 mg d'amoxicilline/kg de poids corporel (équivalent à 1 ml/10 kg)	Viande et abats : Bovin : 58 jours Porc : 35 jours  Lait : 2,5 jours

<sup>1</sup> Autorisation de mise sur le marché en attente

<sup>2</sup> État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU SURAMOX 15% LA<sup>3</sup>

#### 1. Introduction

Suramox 15 % LA contient de l'amoxicilline, qui est une bêta-lactamine appartenant au groupe des pénicillines.

L'amoxicilline avait déjà été évaluée par le CVMP avec d'autres pénicillines, afin d'établir les limites maximales de résidus (LMR). En revanche, aucune DJA (dose journalière acceptable) n'a été établie pour les pénicillines. La benzylpénicilline a été étudiée par le comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA) lors de sa 36<sup>e</sup> réunion en 1990. Plusieurs cas de réactions allergiques chez l'homme après ingestion d'aliments contenant des résidus de pénicilline ont été étudiés. Des rapports sur d'autres cas, auxquels le JECFA n'avait pas eu accès, ont également été rapportés dans la littérature publiée. Il était évident que les résidus de pénicilline avaient provoqué des réactions allergiques chez les consommateurs et que certaines de ces réactions avaient été graves.

Lors de l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) pour les pénicillines, le CVMP a adopté la même approche que le comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA). Compte tenu des cas de réactions allergiques à doses très faibles, le JECFA a recommandé que la consommation quotidienne de benzylpénicilline par l'alimentation soit maintenu aussi bas que possible et de toute façon inférieur à 30 µg de médicament parent par personne. Le CVMP a établi les LMR pour que l'ingesta du consommateur à partir de tous les aliments ne puissent pas dépasser ce seuil de 30 µg. Les LMR établis par le CVMP pour la benzylpénicilline étaient de 50 µg/kg pour les tissus alimentaires.

Sur cette base, des LMR ont été proposés pour l'amoxicilline et les autres pénicillines par le CVMP ; l'amoxicilline est entrée à l'annexe I du règlement (CEE) n° 2377/90 du conseil, conformément au tableau suivant :

Substance pharmacologiquement active	Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Tissu cible	Autres dispositions
Amoxicilline	Amoxicilline	Toutes les espèces animales	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Muscle Graisse Foie Rein Lait	

#### 2. Évaluation des études de déplétion des résidus soumises initialement

Pour la procédure de saisine, le titulaire de l'AMM a présenté une étude de résidu sur les bovins et une sur les porcs.

Pour les bovins, dix mâles et dix femelles (poids corporel : 184 ± 24 kg) ont reçu deux injections intramusculaires de Suramox 15 % LA à une dose de 15 mg/kg de poids corporel (1 ml pour 10 kg). La première injection a été effectuée dans les muscles du côté gauche du cou, la deuxième a été effectuée 48 heures plus tard dans le côté droit du cou. Les volumes injectés étaient compris entre 15,0 et 25,9 ml. Des groupes de 4 animaux (2 mâles et 2 femelles) ont été abattus à 1, 7, 14, 21 et 36 jours après la dernière injection. Lors de l'abattage, le site d'injection gauche (première injection) a été prélevé pour une évaluation de tolérance locale. De plus, des échantillons ont été prélevés dans le muscle (échantillon mixte de quartier arrière/quartier avant), dans la graisse (échantillon mixte de gras périrénal/omental), l'ensemble du foie, les deux reins et le site d'injection droit (injection finale) (dimensions d'environ 10 cm de diamètre sur 6 cm de profondeur). Ces échantillons ont été réfrigérés, homogénéisés et stockés à -80 °C jusqu'à l'analyse 4 à 6 mois plus tard (stabilité de stockage confirmée). L'analyse de la concentration d'amoxicilline a été effectuée sur tous les échantillons à l'aide d'une méthode par CLHP-UV avec une limite déclarée de quantification de 25 µg/kg pour tous les tissus.

<sup>3</sup> Ou les variantes de ce nom indiquées dans l'Annexe I

Les sites d'injection contenaient les concentrations de résidus les plus élevées, suivis des reins. Dans les sites d'injection, les concentrations d'amoxicilline étaient comprises entre 5 822 et 149 831 µg/kg au jour 1, inférieures à la limite de quantification de 21 724 µg/kg au jour 7, inférieures à la limite de quantification de 1 651 µg/kg au jour 14, inférieures à la limite de quantification de 472 µg/kg au jour 21 et inférieures à la limite de quantification de 162 µg/kg au jour 36.

Chez les porcs, dix mâles et dix femelles (poids corporel  $42 \pm 7$  kg) ont reçu deux injections intramusculaires de Suramox 15 % LA à une dose de 15 mg/kg de poids corporel (1 ml pour 10 kg). La première injection a été effectuée dans les muscles du côté gauche du cou, la deuxième injection, 48 heures plus tard, dans le côté droit du cou. Les volumes injectés étaient compris entre 2,88 et 5,52 ml. Des groupes de 4 animaux (2 mâles, 2 femelles) ont été abattus à 1, 7, 14, 21 et 27 jours après la dernière injection. Lors de l'abattage, le site d'injection gauche (première injection) a été prélevé pour une évaluation de tolérance locale. De plus, des échantillons ont été prélevés dans le muscle (échantillon mixte de quartier arrière/quartier avant), dans la peau+gras dans des proportions naturelles, l'ensemble du foie, les deux reins et le site d'injection droit (dernière injection) (dimensions d'environ 10 cm de diamètre sur 6 cm de profondeur). Ces échantillons ont été réfrigérés, homogénéisés et stockés à -80 °C jusqu'à l'analyse 4 à 6 mois plus tard ; la stabilité de stockage a été confirmée. L'analyse de la concentration d'amoxicilline a été effectuée sur tous les échantillons à l'aide d'une méthode par CLHP-UV (CLHP-fluorescence pour le foie) avec une limite déclarée de quantification de 25 µg/kg pour tous les tissus.

Les sites d'injection contenaient les concentrations de résidus les plus élevées, suivis des reins. En revanche, le profil de déplétion des résidus dans les reins n'était pas régulier. Dans les sites d'injection, les concentrations d'amoxicilline étaient comprises entre 14 209 et 109 535 µg/kg au jour 1, entre 358 et 5 429 µg/kg au jour 7, entre 182 et 2 816 µg/kg au jour 14, inférieures à la limite de quantification de 211 µg/kg au jour 21 et inférieures à la limite de quantification de 38 µg/kg au jour 27. Dans les reins, les concentrations d'amoxicilline étaient comprises entre 5 446 et 9 896 µg/kg au jour 1, entre 45 et 811 µg/kg au jour 7, inférieures à la limite de quantification au jour 14, inférieures à la limite de quantification de 180 µg/kg au jour 21 et inférieures à la limite de quantification de 62 µg/kg au jour 27.

## 2.1 Calcul des temps d'attente pour Suramox 15 % LA

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni initialement des données sur les résidus pour les bovins et les porcs utilisant le produit étudié à la dose de traitement recommandée. Les données fournies par ces études n'ont pas permis d'établir, à ce stade, des temps d'attente pour les bovins ou les porcs avec le niveau souhaité de fiabilité.

Pour les bovins, le site d'injection était le tissu déterminant le temps d'attente et les concentrations de résidus d'amoxicilline dans les sites d'injection étaient toujours supérieures à la LMR au dernier point d'abattage. Ni la méthode statistique (large extrapolation), ni la méthode alternative (valeurs supérieures à la LMR à la dernière heure) n'ont pu être appliquées aux données fournies et aucun temps d'attente n'a donc pu être déterminé conformément à la « Note d'orientation : méthode d'harmonisation des temps d'attente » (EMEA/CVMP/036/95-FINAL). De plus, les données avaient été obtenues à partir d'animaux pesant environ 200 kg et ne recevant qu'une seule injection par administration, ce qui n'est pas forcément représentatif des animaux plus lourds qui nécessitent plusieurs injections. De plus, la méthode analytique pour la détermination des résidus n'avait pas été suffisamment validée.

Pour les porcs de 40 à 50 kg, il a été possible de calculer un temps d'attente de 35 jours sur la base des résidus au site d'injection. En revanche, les résidus dans les reins présentaient un profil de déplétion irrégulier et des concentrations supérieures à la LMR étaient encore observées à la dernière heure d'abattage. Les reins ont donc été considérés comme le tissu déterminant le temps d'attente. Les données disponibles n'ont pas permis d'établir un temps d'attente fiable sur la base des résidus dans les reins par la méthode statistique ou la méthode alternative.

## 3. Réexamen de l'avis

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché affirmait dans les motifs détaillés pour le réexamen de l'avis que trois des huit échantillons de reins contenant des concentrations d'amoxicilline supérieures aux LMR à 21 et 27 jours après la dernière administration devraient être considérés comme des artefacts en raison du profil cinétique anormal de déplétion des résidus.

Alors que la présence de concentrations d'amoxicilline supérieures aux LMR à deux moments précis après le résultat apparemment clair à 14 jours pourrait être considérée comme un artéfact, il est tout aussi possible d'affirmer que ce sont les résultats à 14 jours qui ne sont pas fiables. Étant donné que l'étude a été effectuée selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), le CVMP ne peut se permettre d'ignorer les résultats en question, d'autant plus qu'il y a eu un total de trois échantillons « positifs ».

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a soutenu par ailleurs que la méthode utilisée n'était probablement pas assez robuste et a cité une publication récente qui mentionne la nécessité de prendre des mesures de déprotéinisation pour améliorer la méthode de récupération. En admettant que les affirmations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soient valables d'un point de vue scientifique, et que par conséquent la méthode aurait dû inclure une étape supplémentaire de purification pour améliorer la récupération, la faiblesse de cet argument était que la totalité des résultats des échantillons pourrait dès lors être remise en question. De plus, la méthode fournie a été validée sur toute une gamme d'échantillons supplémentés. Comme les données de validation étaient conformes aux spécifications acceptées, le CVMP n'a pas pu admettre que l'on puisse tout simplement ignorer les résultats supérieurs aux LMR en les considérant comme des artéfacts.

Finalement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a affirmé que la méthode fluorimétrique utilisée était capable de détecter les résidus des produits de dégradation de l'amoxicilline, et par conséquent, les concentrations relevées peuvent avoir été surestimées. Étant donné qu'une méthode validée a été utilisée avec des contrôles appropriés, le CVMP n'a pas considéré qu'il convenait d'invalider la méthode tout en affirmant sa validité pour tous les autres résultats.

#### **4. Évaluation de nouvelles données suite à la demande de révision de la Commission européenne**

Une nouvelle étude respectant les BPL et deux études complémentaires sur les résidus respectant les BPL chez le porc ont été soumises au cours de la procédure pour le réexamen de l'avis.

Seize bovins ont été abattus à 7, 14, 46 et 57 jours après le traitement par Suramox. Les résidus dans les muscles, la graisse, le foie et les reins étaient inférieurs aux limites maximales de résidus (LMR) pour chaque point d'abattage. Les résidus au niveau des sites d'injection étaient élevés et encore jusqu'à 5 fois supérieurs aux LMR musculaires au dernier point d'abattage.

Seize porcs ont été abattus à 7, 14, 21 et 27 jours après le traitement par Suramox. Les résidus dans les muscles, la graisse et le foie étaient inférieurs aux LMR pour chaque point d'abattage. Les résidus dans les reins étaient compris entre la limite de quantification et 150 µg/kg à 7 jours et étaient sous la limite de quantification aux dates ultérieures. Les résidus au niveau des sites d'injection étaient élevés et encore jusqu'à 5 fois supérieurs aux LMR musculaires au dernier point d'abattage.

Dans une étude complémentaire, huit porcs ont été abattus à 30 et 36 jours après traitement par Suramox. Seuls les résidus au niveau des sites d'injection ont été examinés. Les résultats signalés indiquaient des valeurs de résidus inférieures aux LMR musculaires à tous les points d'abattage, excepté pour un animal au dernier point, qui présentait une concentration 6 fois supérieure à la LMR musculaire. Pour un animal, le résultat à 30 jours n'a pas été rapporté.

#### **5. Détermination du temps d'attente suite à l'examen de toutes les études de résidus disponibles pour les bovins et les porcs**

En soumettant une nouvelle étude de résidus pour les bovins, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé un temps d'attente de 96 jours en s'appuyant sur la méthode statistique. Lorsqu'il a fourni des explications orales au CVMP concernant les nouvelles données soumises, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a toutefois admis que des temps d'attente pour les bovins ne pouvaient pas être fixés au vu des données disponibles.

Le CVMP a conclu que la méthode statistique ne pouvait pas être utilisée en s'appuyant sur les données de la nouvelle étude fournie. Une autre méthode n'a pas pu être utilisée car, au dernier point d'abattage, les concentrations atteignaient jusqu'à 5 fois les LMR musculaires au niveau des sites d'injection.

Lors de la soumission de nouvelles études de résidus pour les porcs, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé un temps d'attente de 38 jours en s'appuyant sur les deux études fournies.

Le CVMP a remarqué que le titulaire de l'AMM a exclu deux observations considérées comme aberrantes lors du calcul du temps d'attente. Le CVMP a conclu que cela n'était pas justifié d'un point de vue scientifique. Ni la méthode statistique ni une autre méthode n'ont pu être utilisées, étant donné que les résidus au site d'injection pour le dernier point d'abattage étaient jusqu'à 6 fois supérieurs aux LMR musculaires.

En s'appuyant sur l'étude de déplétion des résidus originale chez le porc, le CVMP a conclu que le rein était le tissu de référence pour établir un temps d'attente. Cependant, en tenant compte également des deux nouvelles études de déplétion des résidus chez le porc, le CVMP conclut que la totalité des données indique que la déplétion des résidus au site d'injection détermine le temps d'attente.

Par conséquent, des temps d'attente pour les bovins et pour les porcs n'ont pas pu être recommandés.

## **MOTIFS DE SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Considérant que:

- le CVMP a estimé que la saisine effectuée au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE était dans l'intérêt de la Communauté quant à la sécurité des utilisateurs pour les autorisations de mise sur le marché nationales relatives à Suramox 15% LA ou variantes de ce nom telles que mentionnées à l'annexe I;
- le CVMP a évalué les informations fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en réponse à la liste des questions arrêtées par ses soins, ainsi que l'argumentation apportée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en appui à la demande de réexamen de l'avis et les nouvelles données sur les résidus communiquées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au cours de la révision de l'avis demandée par la Commission européenne;
- le CVMP a considéré que sur la base des données de déplétion des résidus fournies quant à la déplétion des résidus d'amoxicilline lorsque administrée par injection, il n'a pas été possible d'établir un temps d'attente pour les bovins et les porcs étant donné que:
  - o pour les bovins, la concentration des résidus au site d'injection était encore supérieure aux LMR à la dernière heure d'abattage;
  - o chez les porcs, les concentrations de résidus dans les reins étaient encore supérieures aux LMR à la dernière heure d'abattage;
- le CVMP, après avoir examiné les données fournies, a conclu que les temps d'attente établis actuellement pour les bovins et les porcs sont inadéquats pour garantir que les aliments obtenus à partir des animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un risque pour la santé du consommateur;

le CVMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché pour le Suramox 15% LA ou variantes de ce nom indiquées à l'annexe I, présenté en suspension injectable pour les porcs et les bovins.

Pour envisager de lever la suspension d'autorisation de mise sur le marché, il serait nécessaire de disposer de données sur la déplétion des résidus à un point d'abattage ultérieur permettant d'établir des temps d'attente à la fois pour la viande et les abats de bovin et de porc.

Afin de garantir une harmonisation dans l'établissement des temps d'attente, il est vivement recommandé que toute nouvelle étude de déplétion des résidus destinée à la levée des suspensions d'autorisations de mise sur le marché soit soumise au CVMP pour approbation.