



Connaître, évaluer, protéger

AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE

Agence nationale du médicament vétérinaire

14 rue Claude Bourgelat – PA de la Grande Marche – Javené - CS 70611 – 35306 FOUGERES
Cedex - FRANCE

RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

PROCEDURE NATIONALE

PULMOVET 250 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON OU LE LAIT DE REMplacement POUR BOVINS, PORCINS, POULETS ET DINDES

DATE: 16/02/2021

RESUME

Numéro de procédure UE	Sans objet
Nom, dosage et forme pharmaceutique	PULMOVET 250 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON OU LE LAIT DE REMPLACEMENT POUR BOVINS, PORCINS, POULETS ET DINDES
Demandeur	DOPHARMA FRANCE 23, RUE DU PRIEURÉ, SAINT HERBLON 44150 VAIR SUR LOIRE FRANCE
Substance(s) Active(s)	<i>Tilmicosine (sous forme de phosphate)</i>
Code ATC - vet	QJ01FA91
Espèces cibles	<i>Bovins (pré-ruminants), porcins, poulets (à l'exception des poules pondeuses d'œufs destinés à la consommation humaine) et dindes.</i>
Indications d'utilisation	<p><i>Chez les veaux :</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>Traitements et métaphylaxie des affections respiratoires bovines dues à Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Mycoplasma bovis et M. dispar sensibles à la tilmicosine.</i> <p><i>Chez les porcins :</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>Traitements et métaphylaxie des affections respiratoires dues à Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida et Actinobacillus pleuropneumoniae sensibles à la tilmicosine.</i> <p><i>Chez les poulets :</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>Traitements et métaphylaxie des affections respiratoires dues à Mycoplasma gallisepticum et M. synoviae sensibles à la tilmicosine.</i> <p><i>Chez les dindes :</i></p>

	<p><i>- Traitement et métaphylaxie des affections respiratoires dues à <i>Mycoplasma gallisepticum</i> et <i>M. synoviae</i> sensibles à la tilmicosine.</i></p> <p><i>La présence de la maladie au sein du groupe doit être établie avant d'utiliser le produit pour la métaphylaxie.</i></p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament est accessible sur le site internet de l'Anses-ANMV
<https://www.anses.fr/en/thematique/veterinary-medicine-anmv>

RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION

Base légale	Application de l'article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée
Date de fin de procédure nationale	18/01/2021

I. APERCU SCIENTIFIQUE

Le médicament est fabriqué et contrôlé à l'aide de méthodes et de tests validés, qui garantissent une qualité constante du médicament mis sur le marché. Il a été montré que le médicament peut être utilisé en toute sécurité chez les espèces cibles ; les réactions non graves observées sont indiquées dans le RCP. Le médicament est sans danger pour l'utilisateur, le consommateur de produits alimentaires obtenus à partir d'animaux traités et pour l'environnement, lorsqu'il est utilisé de la manière prescrite. Les mises en garde et précautions appropriées sont indiquées dans le RCP.

L'efficacité du médicament a été démontrée conformément aux allégations énoncées dans le RCP.

L'analyse globale du rapport bénéfice/risque est en faveur de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché.

II. QUALITE PHARMACEUTIQUE

A. *Composition*

Le médicament contient 250 mg de tilmicosine (sous forme de phosphate) et les excipients suivants : gallate de propyle, édétate disodique, acide phosphorique concentré et eau purifiée.

Le conditionnement du produit fini est tel que décrit dans le RCP. Les renseignements relatifs aux contenants et aux contrôles effectués sont détaillés et conformes à la réglementation.

Le médicament est une forme pharmaceutique d'usage établi et son développement est convenablement décrit, en accord avec les lignes directrices européennes correspondantes.

B. *Procédé de fabrication du médicament*

L'ensemble de la fabrication du médicament est entièrement conforme aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication et réalisé dans un site de fabrication autorisé.

Les données de validation du procédé pour le médicament ont été présentées en conformité avec les lignes directrices européennes pertinentes.

C. *Contrôle des matières premières*

La substance active est le phosphate de tilmicosine, une substance active d'usage établi. La fabrication de la substance active respecte les principes des bonnes pratiques de fabrication.

Les spécifications de la substance active sont considérées comme appropriées pour pouvoir contrôler sa qualité. Les données analytiques obtenues sur des lots, démontrant la conformité à ces spécifications, ont été présentées.

D. *Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales*

Aucune substance entrant dans le champ d'application de la ligne directrice sur les ESST n'est présente ni utilisée à aucun stade de la fabrication de ce médicament.

E. *Contrôle des produits intermédiaires*

Sans objet.

F. *Tests de contrôle sur le produit fini*

Les spécifications du produit fini permettent le contrôle des paramètres pertinents de la forme pharmaceutique. Les tests indiqués dans les spécifications, ainsi que leurs limites, ont été justifiés et sont jugés adéquats pour contrôler convenablement la qualité du médicament.

Des données de validation satisfaisantes pour les méthodes analytiques ont été fournies.

Les données analytiques obtenues sur des lots en provenance du site de production proposé ont été fournies, démontrant la conformité aux spécifications.

G. *Stabilité*

Les données de stabilité relatives à la substance active ont été fournies conformément aux lignes directrices européennes applicables, démontrant la stabilité de la substance active en cas de stockage dans les conditions approuvées.

Les données de stabilité relatives au produit fini ont été fournies conformément aux lignes directrices européennes applicables, démontrant la stabilité du médicament sur toute sa durée de conservation en cas de stockage dans les conditions approuvées.

Les durées de conservation avant ouverture, après première ouverture et après reconstitution indiquées dans le RCP ont été acceptées sur la base de données jugées satisfaisantes.

H. Organismes génétiquement modifiés

Sans objet.

J. Autres informations

Sans objet.

III. INNOCUITÉ ET RESIDUS (DONNEES PHARMACO-TOXICOLOGIQUES)

III.A Essais d'innocuité

Etudes pharmacologiques

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et que la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée, les résultats des études pharmacologiques ne sont pas requis.

Etudes toxicologiques

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les résultats des tests de toxicologie ne sont pas requis.

Sécurité pour l'utilisateur

Les mises en garde et précautions telles que répertoriées dans la notice et l'étiquetage de ce médicament sont les mêmes que celles de la spécialité de référence et sont appropriées pour garantir la sécurité du médicament pour les utilisateurs.

Ecotoxicité

Le demandeur a fourni une première phase d'évaluation des risques environnementaux en conformité avec la ligne directrice correspondante qui montrait qu'une évaluation plus poussée était nécessaire.

Phase II:

Une évaluation de phase II a été fournie conformément aux exigences de la ligne directrice CVMP/VICH GL38 et de la ligne directrice du CVMP en support des lignes directrices VICH GL6 et GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 -Rev.1).

Les données ont été considérées comme étant complètes et acceptables.

Devenir dans l'environnement

Selon les données obtenues dans l'étude sur la biodégradation du sol, les demi-vies estimées (DT50) de la tilmicosine étaient comprises entre 44,8 et 71,6 jours (moyenne géométrique : 57,5 jours). Par conséquent, la tilmicosine est classée comme molécule persistante.

Les valeurs $K_{F,OC}$ déterminées pour la tilmicosine étaient comprises entre 438,1 et 980 ml/g (moyenne arithmétique : 622,4 ml/g).

Effets biologiques

Compartiment terrestre

Une étude a été présentée sur la reproduction et la croissance des vers de terre selon la ligne directrice 222 de l'OCDE. Ses résultats ont montré que la tilmicosine est peu毒ique pour les vers de terre (CSEO = 139,2 mg de produit testé/kg de poids sec du sol).

Un essai conforme à la ligne directrice 216 de l'OCDE ("Essai de transformation de l'azote") concernant l'effet de la tilmicosine sur les micro-organismes du sol a montré que la tilmicosine n'aura aucune influence à long terme sur la microflore du sol à des concentrations allant jusqu'à 9,35 mg/kg de poids sec du sol.

Un faible impact de la tilmicosine sur la levée des semis de plantes terrestres non ciblées a été observé dans un essai conforme à la ligne directrice 208 de l'OCDE, qui a donné une CSEO de 270 mg d'élément d'essai/kg de poids sec du sol.

Compartiment aquatique

Des études ont été présentées sur l'inhibition de la croissance des algues bleues, la toxicité aiguë pour *Daphnia magna* et la toxicité aiguë pour les poissons selon les lignes directrices 201, 202 et 203 de l'OCDE. Les résultats ont montré que la tilmicosine est de faible toxicité pour les daphnies et les poissons et de haute toxicité pour les algues.

Characterisation du risque

Sur la base du calcul des quotients de risque (QR), l'évaluation des risques pour le tilmicosine montre qu'aucun risque inacceptable pour les organismes du sol et les organismes aquatiques, à l'exception des algues, n'est à attendre des concentrations environnementales prévues de tilmicosine en raison de l'utilisation du tilmicosine conformément à l'usage prévu comme antibiotique pour les veaux, les porcs, les poulets et les dindes.

Pour les algues, une évaluation des risques de tier B a été réalisée montrant l'absence de risque inacceptable pour les algues.

Les mises en garde et précautions telles que répertoriées dans la notice et l'étiquetage de ce médicament sont appropriées pour garantir la sécurité pour l'environnement lorsque ce médicament est utilisé de la manière prescrite.

« La tilmicosine, est persistante dans les sols »

III.B Documentation sur les résidus

Etudes sur les résidus

Aucune étude de déplétion des résidus n'a été menée car il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée.

Les LMR (limites maximales de résidus)

Les LMR sont indiquées ci-dessous :

TILMICOSINE						
DJA = 4 µg/kg						
Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique	règlement
tilmicosine	Volailles	75 µg/kg 75 µg/kg 1000 µg/kg 250 µg/kg	Muscle Peau + graisse Foie Reins	Ne pas utiliser chez les animaux produisant des œufs destinés à la consommation humaine. Pour les poissons, la LMR muscle concerne « muscle et peau dans des proportions naturelles » Les LMR pour la graisse, le foie et les reins ne s'appliquent pas aux poissons.	Agents anti-infectieux/ Antibiotiques	37/2010 du 22.12.2009
	Toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des volailles	50 µg/kg 50 µg/kg 1000 µg/kg 1000 µg/kg 50 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins Lait	Pour les porcins, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles »		

Temps d'attente

Les temps d'attente du médicament de référence sont appliqués :

Veaux :

- Viande et abats : 42 jours.

Porcins :

- Viande et abats : 14 jours.

Poulets :

- Viande et abats : 12 jours.

Dindes :

- Viande et abats : 19 jours.

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

Ne pas utiliser au cours des 2 semaines précédant le début de la période de ponte.

IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique conformément à l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les études d'efficacité ne sont pas requises. Les allégations d'efficacité pour ce médicament sont équivalentes à celles du médicament de référence.

IV.A Etudes pré-cliniques

Aucune étude de bioéquivalence *in vivo* n'a été fournie.

La bioéquivalence est démontrée selon l'exemption 7.1.c) de la ligne directrice (EMEA / CVMP / 016/2000- Rev 3). De plus, une étude de dissolution comparative dans l'eau a été fournie ainsi qu'une étude de solubilité dans le lait de remplacement.

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 de la Directive 2001/82/CE modifiée, et que la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée, les résultats d'études pharmacologiques ne sont pas requis.

Tolérance chez les espèces animales cibles

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique conformément à l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les études de tolérance ne sont pas requises. Il est accepté que la tolérance du produit soit similaire à celle du produit de référence.

Résistance

Le demandeur a documenté l'état actuel de la résistance à la tilmicosine. Des mises en garde et précautions appropriées apparaissent dans le RCP du médicament.

IV.B Etudes cliniques

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique conformément à l'Article 13(1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée, les études cliniques ne sont pas requises. Les allégations d'efficacité pour ce médicament sont équivalentes à celles du médicament de référence.

V. CONCLUSION GENERALE ET EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE-RISQUE

Les éléments versés au dossier démontrent que lorsque le médicament est utilisé conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit, le rapport bénéfice/risque pour les espèces cibles est favorable et la qualité et la sécurité du médicament pour l'homme et l'environnement sont acceptables.