



## AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE

### RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

#### PROCEDURE NATIONALE

#### VETMEDIN 0,75 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR CHIENS

Date : 29/01/2015

## RESUME

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom, dosage et forme pharmaceutique | VETMEDIN 0,75 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR CHIENS                                                                                                                                                                                     |
| Demandeur                           | BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE<br>14 RUE JEAN ANTOINE DE BAIF<br>75013 PARIS                                                                                                                                                               |
| Substance(s) Active(s)              | Pimobendane                                                                                                                                                                                                                             |
| Code ATC - vet                      | QC01CE90                                                                                                                                                                                                                                |
| Espèces cibles                      | Chiens                                                                                                                                                                                                                                  |
| Indications d'utilisation           | Pour l'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive canine due à une cardiomyopathie dilatée ou à une insuffisance valvulaire (mitrale et tricuspidé), si nécessaire en association avec un diurétique (furosémide). |

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

## RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION

|                                    |                                                                                                                        |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Base légale                        | Extension de la gamme VETMEDIN comprimé à croquer. La demande est faite en application du Règlement (CE) n° 1084/2003. |
| Date de fin de procédure nationale | 12/12/2014                                                                                                             |

### 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.

Le médicament est sans danger pour l'animal cible, pour l'utilisateur et pour l'environnement, lorsqu'il est utilisé de la manière prescrite. Les mises en garde et précautions appropriées sont indiquées dans le RCP, notamment l'absence de données sur des chiens en insuffisance cardiaque sévère avec choc et œdème cardiogénique aigu.

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 0,75 ml/ml de pimobendane, et les excipients suivants : hydroxypropylbétadex, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Le conditionnement est un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc. 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 pimobendane, une substance d'usage établi décrite dans la Pharmacopée Européenne. 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.

#### **H. Organismes génétiquement modifiés**

Sans objet.

#### **J. Autres informations**

Sans objet.

### **III. INNOCUITÉ ET RESIDUS (DONNEES PHARMACO-TOXICOLOGIQUES)**

#### **III.A Essais d'innocuité**

##### **Pharmacologie**

##### **Pharmacodynamie**

Le profil pharmacodynamique du pimobendane a été évalué lors de l'étude des dossiers VETMEDIN gélules et comprimés à croquer et n'a pas été revu dans ce dossier d'extension de gamme.

##### **Pharmacocinétique**

Le demandeur n'a pas fourni d'étude cinétique avec la formulation finale. Il fait référence à une étude réalisée avec une autre formulation. Comme il s'agit d'une voie intraveineuse (100% de biodisponibilité), cela est acceptable.

##### **Etudes toxicologiques**

Le profil toxicologique du pimobendane a été évalué lors de l'étude des dossiers VETMEDIN gélules et comprimés à croquer et ne sera pas revu dans ce rapport.

##### **Sécurité pour l'utilisateur**

Le demandeur a fourni une évaluation de la sécurité pour les utilisateurs en conformité avec la ligne directrice correspondante.

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

##### **Ecotoxicité**

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

## IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

### IV.A Etudes pré-cliniques

#### Pharmacologie

Une étude de bioéquivalence pharmacodynamique entre les comprimés à croquer VETMEDIN et la solution injectable a été présentée par le demandeur. L'ANMV ne considère pas que l'équivalence pharmacodynamique ait été démontrée entre ces deux formes pharmaceutiques. Les effets pharmacologiques des deux formes pharmaceutiques sont du même type (inotropie, chronotropie) mais leur amplitude n'a pas été démontrée comme équivalente. S'agissant d'une administration unique visant à initier le traitement, l'absence de cette équivalence est jugée acceptable. Il est précisé en section 4.4 du RCP que ce médicament convient seulement pour une injection intraveineuse unique d'initiation du traitement avant poursuite de celui-ci avec des formulations orales et que l'interchangeabilité de la solution injectable et des formulations orales n'a pas été démontrée.

#### Tolérance chez les espèces animales cibles

Deux études ont été réalisées sur des chiens sains avec une formulation de pimobendane injectable. Le produit était injecté par voie intraveineuse quotidiennement pendant 4 semaines à des doses allant de 0,25 à 8 mg de pimobendane /kg/jour (doses supérieures à la dose recommandée de 0,15 mg/kg).

La dose sans effet secondaire (DSE) a été estimée à 0,25 mg/kg.

L'administration de 0,75 mg/kg/jour et plus par voie intraveineuse pendant 4 semaines a entraîné l'apparition de « jet lésions » et un épaississement de l'endocarde au niveau du muscle papillaire du ventricule gauche. Ces effets ne sont pas attendus après administration unique à la dose recommandée. Les autres effets observés en cas de surdosage sont un accroissement dose-dépendant du rythme cardiaque, une réduction de la pression sanguine et une modification de l'électrocardiogramme (raccourcissement de l'intervalle Q-T). Ces effets sont mentionnés dans le RCP de la spécialité (section 4.10).

La tolérance locale du médicament a été suivie dans une étude répondant aux exigences de la ligne directrice VICH 43 quant à la tolérance au site d'injection, hormis le nombre d'animaux, plus faible dans l'étude que le nombre recommandé. Le produit était administré à la dose recommandée (0,2 ml/kg). Au niveau des sites d'injection des hémorragies périveineuses ont été notées chez 2 chiens sur 4 traités après l'administration intraveineuse. Dans les 2 à 6 heures après l'injection, on observait des vomissements chez 2 chiens sur 4 traités. Ces effets sont mentionnés en section 4.6 du RCP.

Les autres effets indésirables possibles (effet chronotrope positif modéré, diarrhées, anorexie, léthargie transitoire) sont similaires aux spécialités comprimés et gélules.

### IV.B Etudes cliniques

Un essai clinique sur 37 chiens a été présenté. En raison de nombreuses insuffisances méthodologiques (notamment l'absence de groupe contrôle), l'essai n'a pas permis de conclure définitivement sur la tolérance et l'efficacité du produit en conditions normales d'utilisation sur le terrain.

Par ailleurs, cette étude a été faite sur des animaux en insuffisance cardiaque congestive de classe II et III (classification ISACHC) mais pas sur des animaux en insuffisance cardiaque aigüe, nécessitant une intervention en urgence et incapable d'avaler un comprimé. C'est pourquoi il est précisé en rubrique 4.5 i du RCP que l'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été évaluées sur des animaux hospitalisés pour une insuffisance cardiaque sévère avec choc et œdème cardiogénique aigu.

L'absence de données cliniques suffisamment valides a été jugée acceptable du fait que ce médicament est destiné à une administration unique visant à initier le traitement, poursuivi ensuite par voie orale.

## **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.