



AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE

8 rue Claude Bourgelat –
Parc d'activités de la grande Marche –
Javené – CS 70611 –
35306 FOUGERES

RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

PROCEDURE NATIONALE / DECENTRALISEE / DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

*K-VET OTC 500MG/G PONDRE POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON, LE LAIT ET
L'ALIMENT D'ALLAITEMENT*

DATE : 18/02/2019

RESUME

Numéro de procédure UE	14580/NAT
Nom, dosage et forme pharmaceutique	<i>K-VET OTC 500MG/G POUDRE POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON, LE LAIT ET L'ALIMENT D'ALLAITEMENT</i>
Demandeur	<i>HUVEPHARMA SA 34 RUE JEAN MONNET ZI D'ETRICHE SEGRE 49500 SEGRE-EN-ANJOU BLEU</i>
Substance(s) Active(s)	<i>Oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate</i>
Code ATC - vet	QJ01AA06
Espèces cibles	<i>Veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins et volailles</i>
Indications d'utilisation	<i>Traitement et métaphylaxie des septicémies, des infections respiratoires et des infections digestives dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline. La présence de la maladie doit être établie dans le groupe avant de commencer le traitement ou la métaphylaxie.</i>

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'ÉVALUATION

Base légale	<i>générique en application de l'article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée</i>
Date de fin de procédure nationale	29/11/2019

I. APERÇU 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 500 mg d'oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate) par 1 g de produit et l'excipient acide citrique anhydre.

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 l'oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate), une substance active 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

Les certificats de conformité délivrés par l'EDQM ont été fournis et la conformité à la " Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products " a été correctement démontrée.

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

Une période de re-test pour le principe actif est indiquée dans les certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne fournis par l'EDQM.

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 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. INNOCUITE ET RESIDUS (DONNEES PHARMACO-TOXICOLOGIQUES)

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les résultats des tests d'innocuité ne sont pas requis.

Les aspects relatifs à la toxicité pour ce médicament sont identiques à ceux du médicament de référence.

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, l'environnement et les consommateurs.

III.A Essais d'innocuité

Etudes pharmacologiques

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un 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 (1) 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.

Les aspects relatifs à la toxicologie pour ce médicament sont identiques à ceux du médicament de référence.

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'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.

Propriétés physico-chimique			
Etude	Protocole	Résultat	Remarques
Solubilité dans l'eau	Bibliographie	1.3 g/l	
Constant de dissociation dans l'eau pKa	Bibliographie	pKa = 3.27, 7.33 et 9.11	
logP _{ow} coefficient de Partage Octanol/eau	OECD 107	logK _{ow} -1.38, -1.05, -3.32 à pH 2,7 et 10	

Devenir dans l'environnement			
Adsorption/désorption	OECD 106 (publication)	K _{oc} = 42506, 47881, 93317, 27792 K _d =680, 670, 1026, 417	Liste des valeurs
Transformation aérobie et anaérobie dans le sol	Publications	Molécule non persistante	

Effets biologiques					
Etude	Protocole	Critère	Résultat	Unité	Remarques*
Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance	OECD 201	EC50	0.12 [0.028; 0.538]	mg/l	<i>Anabaena flosaquae</i>

<i>Daphnia</i> sp., essai d'immobilisation immédiate	OECD 202	EC50	> 100	mg/l	<i>Daphnia magna</i>
Poisson, essai de toxicité aiguë	OECD 203	LC50	> 100	mg/l	<i>Brachidanio rerio</i>
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote (28 jours)	OECD 216	<25%	100	mg/kg	Valeur seuil: 25% déviation par rapport au témoin
Essai sur plante terrestre : essai d'émergence de plantules et de croissance de plantules	OECD 208	EC50	>1000	mg/kg	<i>Triticum aestivum</i> , <i>Lactuca sativa</i> , <i>Sinapis alba</i>
Lombric/ <i>Enchytraeidae</i> reproduction	Publication	EC10	1954 [588; 4229]	mg/kg dw	<i>Aporrectodea caliginosa</i>

Caractérisation du risque

L'exposition (PEC) pour chaque compartiment a été calculée conformément aux exigences de la ligne directrice CVMP/VICH GL6 et de la ligne directrice du CVMP en support des lignes directrices VICH GL6 et GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 -Rev.1).

En utilisant les facteurs d'évaluation (AF) de ces lignes directrices VICH, les concentrations estimées sans effet (PNEC) ont été calculées et comparées avec les valeurs d'exposition (PEC). Il en résulte un quotient de risque (RQ) pour chaque compartiment comme suit:

Compartiment	PNEC	PEC	RQ
Eau de surface	1.22 µg/l	0.15 µg/l	0.12
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote	<>25% différence transformation N	NA	NA
sol	6260 µg/kg	887 µg/kg	0.14

Le tableau ci-dessus montre un quotient de risque inférieur à 1 pour le compartiment eau de surface indiquant l'absence de risque pour ce compartiment.

Pour le sol le RQ de 0.14 est juste au-dessus de la valeur limite de 0.1 (0.1 car seul trois plantes ont été testées). Etant donné que la valeur de PECsol est une valeur très conservatrice ne tenant pas compte du métabolisme et de la dégradation, il est acceptable de conclure que le produit lorsqu'il est utilisé comme recommandé ne présente pas de risque pour ce compartiment.

Evaluation PBT

Log Pow <4, la substance est donc considérée comme non bioaccumulable.

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.

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 de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée.

Les LMR (limites maximales de résidus)

Les LMR sont indiquées ci-dessous :

OXYTETRACYCLINE						
DJA = 3 µg/kg						
Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique	Règlement
Somme de la substance mère et de ses épimères en 4	Toutes les espèces productrices d'aliments	100 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg	Muscle Foie Reins Lait Œufs	Pour les poissons, la LMR muscle concerne "muscle et peau dans des proportions naturelles ». Les LMR pour le foie et les reins ne s'appliquent pas aux poissons	Agents anti-infectieux/ Antibiotiques	37/2010 du 22.12.2009

Temps d'attente

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

- Viande : 7 jours.
- Œufs : zéro jour.

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 accordée selon l'exemption 7.1.c) de la ligne directrice (EMA / CVMP / 016/00- rev 2).

Une étude de dissolution comparative dans l'eau a été fournie ainsi qu'une étude de solubilité dans le lait et l'aliment d'allaitement .

Tolérance chez les espèces animales cibles

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, une étude de tolérance n'est pas requise.

Résistance

Le demandeur a documenté l'état actuel de la résistance à l'oxytétracycline. Des mises en garde et précautions appropriées apparaissent dans la notice et l'étiquetage 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 un médicament de référence a été reconnue, les études d'efficacité 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.

EVALUATION POST-AMM

Le RCP et la notice peuvent être mis à jour pour inclure de nouvelles informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament à usage vétérinaire.

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/>

Cette rubrique contient des informations sur les modifications substantielles qui ont été faites après la procédure initiale, et qui sont importantes pour la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Aucune modification