



Connaître, évaluer, protéger

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

EUROFLOX 25 MG/ML SOLUTION BUVABLE VEAUX

DATE : FEVRIER 2017

RESUME

Numéro ANMV	13901
Nom, dosage et forme pharmaceutique	EUROFLOX 25 MG/ML SOLUTION BUVABLE VEAUX
Demandeur	LABORATOIRES BIOVE 3 RUE DE LORRAINE 62510 ARQUES FRANCE
Substance(s) Active(s)	Enrofloxacin
Code ATC - vet	QJ01MA90
Espèces cibles	Veaux
Indications d'utilisation	-Traitement curatif des infections respiratoires à <i>Pasteurella multocida</i> et <i>Mannheimia haemolytica</i> , - Traitement curatif des infections gastro-intestinales à <i>Escherichia coli</i> souche K99+.

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	Application générique en application de l'article 13 (1) de la Directive 2001/82/EC modifiée
Date de fin de procédure nationale	19/12/2016

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 l'espèce cible (Veaux).

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 25 mg d'enrofloxacin et les excipients suivants : l'alcool benzylique, l'hydroxyde de potassium, l'hypromellose et l'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.

Le médicament est fabriqué au moyen de techniques de fabrication classiques. La validation du procédé pour les lots produits à échelle réelle sera effectuée après l'obtention de l'AMM.

C. Contrôle des matières premières

La substance active est l'enrofloxacine, 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

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

Une période de re-test pour le principe actif est indiquée dans le certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne fourni 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.

La durée de conservation après première ouverture/ou reconstitution indiquée dans le RCP a été acceptée 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)

III.A Essais d'innocuité

Etudes pharmacologiques

Aucune étude de bioéquivalence *in vivo* chez le veau n'a été réalisée.

Le médicament testé a la même forme pharmaceutique que le médicament de référence, la même composition qualitative et quantitative en substance active. Une étude *in vitro* démontre que les animaux reçoivent une quantité de substance active identique après dilution dans le lait du médicament testé ou du médicament de référence. Aucun impact sur la biodisponibilité n'est attendu lié à la faible différence de composition quantitative en excipients entre le générique et le produit de référence.

Le médicament testé est bioéquivalent au médicament de référence BAYTRIL 2,5 % SOLUTION BUVABLE des laboratoires BAYER selon l'exemption 7.1.c) de la ligne directrice EMEA/CVMP/016/00-rev 2. Guideline on conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products »,

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 études pharmacologiques ne sont pas requis.

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

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 études toxicologiques 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

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, une évaluation du risque pour l'utilisateur n'est pas requise.

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 :

- Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux (fluoro)quinolones doivent éviter tout contact avec ce produit.
- Il convient d'éviter tout contact direct avec la peau afin d'éviter une sensibilisation, une dermatite de contact ou toute réaction d'hypersensibilité éventuelle. Dans ce but, il convient de porter des gants.
- Eviter le contact avec la peau et les yeux.
- En cas de contact avec les yeux ou la peau, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.
Se laver les mains et la peau exposée après utilisation.
- Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit

Ecotoxicité

Le demandeur a fourni évaluation de phase I des risques environnementaux en conformité avec la ligne directrice correspondante qui montrait qu'une évaluation plus poussée était nécessaire, du fait d'une valeur de PECsol supérieure à la valeur limite de 100 µg/kg.

Le demandeur a fourni une évaluation de phase II des risques environnementaux en conformité avec la ligne directrice correspondante.

Une étude de biodégradation dans le sol a montré que l'enrofloxacin est une substance persistante dans le sol. Cette propriété est spécifiée dans le RCP (rubriques 4.5.iii) et 5.3)

L'enrofloxacin ne présente pas de propriétés de bioaccumulation et n'est pas toxique.

Une étude d'adsorption a montré que l'enrofloxacin n'est pas mobile dans le sol.

Les valeurs calculées pour la PEC eau de surface et la PEC eau profonde sont inférieures à la valeur limite de 0.1 µg/l. Des données supplémentaires ne sont pas requises.

Aucun risque n'a été identifié que ce soit pour les micro-organismes du sol ou pour les organismes terrestres et aquatiques.

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 le produit est bioéquivalent au médicament de référence et qu'il s'agit d'un médicament administré par voie orale.

Les LMR (limites maximales de résidus)

L'enrofloxacine est répertoriée dans le Tableau I du Règlement (UE) 37/2010 du 22/12/2009. Le résidu marqueur est la somme « enrofloxacine + ciprofloxacine ».

Une ADI microbiologique de 6.2 µg/kg (372 µg/individu) a été établie.

Les LMR sont indiquées ci-dessous :

Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique
Bovins, ovins, caprins	100 µg/kg 100 µg/kg 300 µg/kg 200 µg/kg 100 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins Lait	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. Pour les porcins, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ». Ne pas utiliser chez les animaux produisant des œufs destinés à la consommation humaine	Médicaments anti-infectieux/ Antibiotiques

Porcins, lapins	100 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg 300 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins		
Volailles	100 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg 300 µg/kg	Muscle Peau + graisse Foie Reins		
Toutes les autres espèces productrices d'aliments	100 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg 200 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins		

Le statut LMR des excipients est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Excipient	MRL status	ADI
Alcool benzylique	Table 1, aucune LMR requise	5 mg/kg
Hypromellose 10 000	Table 1, aucune LMR requise or out of scope	
Hydroxyde de potassium	Table 1, aucune LMR requise	
Eau purifiée	Out of scope	

Temps d'attente

Etant donné que le médicament testé est bioéquivalent au médicament de référence, que la formulation est une solution orale, que la posologie est la même pour les 2 médicaments, des temps d'attente identiques lui ont été appliqués :

Viande et abats : 11 jours

IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

IV.A Etudes pré-cliniques

Pharmacologie

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 études pharmacologiques ne sont pas requis.

Tolérance chez les espèces animales cibles

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 d'études tolérance ne sont pas requis.

Les aspects relatifs à la tolérance chez l'espèce cible (veau) sont équivalentes à celles du médicament de référence.

Les rubriques 4.6 et 4.10 du RCP sont identiques à celles du médicament de référence.

Résistance

Le demandeur a fourni une évaluation de la résistance selon la ligne directrice VICH GL27 (EMEA/CVMP/VICH/644/01/Final). Il fait référence au réseau Résapath pour la sensibilité des bactéries cibles. 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 relevant de l'Article 13 de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, des études d'efficacité ne sont pas requis.

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.