



AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE

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

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

PROCEDURE NATIONALE

BIMECTIN% solution injectable

DATE : 07/09/2017

RESUME

Numéro ANMV	13793
Nom, dosage et forme pharmaceutique	BIMECTIN1%, solution injectable
Demandeur	CROSS VETPHARM GROUP BROOMHILL ROAD DUBLIN 24 TALLAGHT IRLANDE
Substance(s) Active(s)	Ivermectine
Code ATC - vet	QP54AA01
Espèces cibles	Bovins, Ovins, Porcins.
Indications d'utilisation	<p><u>Bovins :</u></p> <p>- Traitement des infestations par les nématodes, les larves de diptères, les poux et les acariens suivants:</p> <p>- <u>Nématodes gastro-intestinaux:</u> <i>Teladorsagia ostertagi</i> (adultes; larves L3; larves L4, y compris en hypobiose <i>Teladorsagia ostertagi</i>) <i>Ostertagia lyrata</i> (adultes et larves L4) <i>Haemonchus placei</i> (adultes; larves L3 et L4) <i>Trichostrongylus</i> spp.(adultes, larves L4) <i>Cooperia</i> spp. (adultes et larves L4) <i>Oesophagostomum radiatum</i> (adultes; larves L3 et L4) <i>Nematodirus</i> spp. (adulte) <i>Bunostomum phlebotomum</i> (adultes; larves L3 et L4) <i>Strongyloïdes papillosus</i> (adultes) <i>Trichuris</i> spp. (adultes) <i>Toxocara vitulorum</i> (adultes)</p> <p>- <u>Nématodes pulmonaires (adultes, et 4^{ème} stade larvaire) :</u> <i>Dictyocaulus viviparus</i></p> <p>- <u>Nématodes sous-cutanées :</u> <i>Parafilaria bovicola</i> (adultes)</p>

	<p>- <u>Nématodes oculaires</u> :</p> <p><i>Thelazia</i> spp. (adultes)</p> <p>- <u>Hypodermes (stades larvaires)</u> :</p> <p><i>Hypoderma bovis</i> <i>Hypoderma lineatum</i></p> <p>- <u>Poux</u> :</p> <p><i>Linognathus vituli</i> <i>Haematopinus eurystemus</i> <i>Solenopotes capillatus</i></p> <p>- <u>Agents de la gale</u> :</p> <p><i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>bovis</i></p> <p>Le produit peut aussi être utilisé pour réduire les infestations par <i>Chorioptes bovis</i> et par <i>Damalinia bovis</i>, mais l'élimination peut ne pas être complète.</p> <p><u>Ovins</u> :</p> <p>- Traitement des infestations par les nématodes gastro-intestinaux, les nématodes pulmonaires, les acariens et les larves de diptères suivants :</p> <p><u>Nématodes gastro-intestinaux</u> :</p> <p><i>Haemonchus contortus</i> (adultes, larves L3 incluant les larves en hypobiose et larves L4) <i>Teladorsagia (Ostertagia) circumcincta</i> (adultes, larves L3 incluant les larves en hypobiose et larves L4) <i>Teladorsagia (Ostertagia) trifurcata</i> (adultes et larves L4) <i>Trichostrongylus axei</i> (adultes) <i>Trichostrongylus colubriformis</i> (adultes, larves L3 et L4) <i>Trichostrongylus vitrinus</i> (adultes) <i>Cooperia curticei</i> (adultes et larves L4) <i>Oesophagostomum columbianum</i> (adultes, larves L3 et L4) <i>Oesophagostomum venulosum</i> (adultes) <i>Nematodirus filicollis</i> (adultes et larves L4) <i>Nematodirus spathiger</i> (adultes, larves L3 et L4) <i>Strongyloides papillosus</i> (adultes, larves L3 et L4) <i>Trichuris ovis</i> (adultes) <i>Chabertia ovina</i> (adultes, larves L3 et L4)</p>
--	---

	<p><u>Nématodes pulmonaires :</u></p> <p><i>Dictyocaulus filaria</i> (adulte et larves L4) <i>Protostrongylus refescens</i> (adultes)</p> <p><u>Larves d'Oestres :</u></p> <p><i>Oestrus ovis</i> (tous stades larvaires)</p> <p><u>Acariens de la gale :</u></p> <p><i>Sarcoptes scabiei</i></p> <p><u>Poux :</u></p> <p><i>Melophagus ovinus</i></p> <p><u>Porcins :</u> - Traitement des infestations par les nématodes, les poux et les acariens suivants:</p> <p><u>Nématodes gastro-intestinaux</u> <i>Ascaris suum</i> (adultes et larves L4) <i>Hyostongylus rubidus</i> (adultes et larves L4) <i>Oesophagostomum</i> sp. (adultes et L4) <i>Strongyloides ransomi</i> (adultes)</p> <p><u>Nématodes pulmonaires (adultes et 4^{ème} stade larvaire)</u> <i>Metastrongylus spp</i> (adultes)</p> <p><u>Poux</u> <i>Haematopinus suis</i></p> <p><u>Agents de la gale</u> <i>Sarcoptes scabiei var. suis</i></p>
--	---

MODULE 2

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	Application générique en application de l'article 13 (1) de la Directive 2001/82/EC modifiée
Date de fin de procédure nationale	28/06/2017

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.

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 10 mg/ml d'ivermectine, du glycérol et du glycérol formol.

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'ivermectine, une substance d'usage établi décrite dans la Pharmacopée vétérinaire 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 chacun des certificats 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 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

Le demandeur a fourni des études de bioéquivalence qui permettent de conclure que le médicament testé est bioéquivalent au médicament IVOMEK (bovin), IVOMEK PORCIN and IVOMEK OVIN INJECTABLE des laboratoires MERIAL ANIMAL HEALTH

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 de pharmacologie 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 (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 actuellement en vigueur.

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 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 :

- Ne pas manger ou fumer durant l'utilisation du produit.
- Réduire au maximum le contact de la peau avec le produit.
- Se laver les mains après utilisation.
- Prendre toutes les précautions pour éviter une auto-injection accidentelle : le produit pourrait être irritant et/ou générer de la douleur au site d'injection.
- En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.
- Les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'ivermectine devraient administrer le médicament vétérinaire avec précaution.

Ecotoxicité

Le demandeur a fourni une évaluation des risques environnementaux en conformité avec les lignes directrices correspondantes actuellement en vigueur. Bien que les PECsols soient inférieures à la valeur limite de 100 µg/kg, étant donné qu'il s'agit d'un antiparasitaire destiné à des animaux élevés sur pâture, une évaluation de Phase II a été réalisée, basée sur des données bibliographiques.

L'ivermectine ne possède pas de propriétés de persistance dans l'environnement.

Aucun risque n'a été identifié pour les vers de terre, les micro-organismes du sol et pour les plantes, si le produit est utilisé comme recommandé dans le RCP.

Un risque a été identifié pour les organismes aquatiques et les bousiers.

Afin de limiter les risques identifiés pour les organismes aquatiques et les bousiers, les phrases de mise en garde suivantes sont mentionnées dans la section 4.5 du RCP (Précautions particulières d'emploi – Autres précautions):

« L'ivermectine est très toxique pour les organismes aquatiques et les insectes bousiers. Les bovins traités ne devront pas avoir un accès direct à des étangs, des cours d'eau ou des fossés pendant 14 jours après le traitement. Des effets à long terme sur les insectes bousiers causés par un usage continu ou répété ne peuvent pas être exclus. Par conséquent, des traitements répétés sur une prairie au cours d'une saison ne devront être administrés qu'en l'absence d'autres possibilités de maintenir l'état sanitaire du troupeau et sur les conseils d'un vétérinaire. »

Le texte suivant est présent en section 6.6 du RCP (Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments) :

« *EXTREMEMENT DANGEREUX POUR LES POISSONS ET LES ORGANISMES AQUATIQUES. Ne pas contaminer les eaux de surfaces ou les cours d'eaux avec du produit ou des conditionnements vides.* »

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 chez les bovins avec le médicament testé.

Le demandeur a proposé de retenir le même temps d'attente que celui préconisé par décision de la Commission européenne en date de 1^{er} octobre 2009 suite à une saisine formée sur le fondement de l'article 35¹ concernant les médicaments vétérinaires injectables contenant de l'ivermectine et dont l'utilisation est indiquée chez les bovins à une dose de 200 µg/kg de poids corporel.

Des études de déplétion des résidus qui utilisaient la formulation finale ont également été menées chez les ovins et les porcins

Chez les porcins et les ovins, des échantillons de tissus ont été prélevés chez les animaux à des échéances différentes. Les résultats montrent que les résidus diminuaient jusqu'à atteindre une valeur inférieure à la LMR dans tous les tissus.

La méthode analytique est une méthode HPLC avec détection par fluorescence. Pour les porcins, les LOD sont 0.11 µg/kg pour le muscle et le foie, 0.10 µg/kg pour les reins et de 0.56 µg/kg pour la graisse. La LOQ est de 2.0 µg/kg pour tous les tissus.

Pour les ovins, les LOD sont 1 µg/kg pour le muscle, les reins et la graisse et 2.5 µg/kg pour le foie. La LOQ est de 5.0 µg/kg pour tous les tissus.

¹ Article 35 de la directive 2001/82/CE telle que modifiée

Les LMR (limites maximales de résidus)

La substance active, l'ivermectine, est répertoriée dans le Tableau I du Règlement (UE) 418/2014 du 24/04/2014. Le résidu marqueur est 22,23-Dihydro-avermectine B1a.

Les LMR sont indiquées ci-dessous :

Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique
Toutes les espèces de mammifères productrices d'aliments	30 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg 30 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins	Pour les porcins, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles. » Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine	Agents antiparasitaires/ Médicaments agissant sur les endo- et les ectoparasites

Voir EMA/CVMP/397589/2011 Septembre 2013 :

Une valeur de référence pour le site d'injection (Injection Site Residue Reference Value - ISRRV) de 1300 µg/kg a été établie pour toutes les espèces de mammifères – cette valeur est prise en compte pour l'établissement des temps d'attente.

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

Excipient	MRL status	ADI
Glycerol formal	Table1, aucune LMR requise	
Propylene glycol (E1520)	Table1, aucune LMR requise	25000 µg/kg

Temps d'attente

D'après les données fournies ci-dessus, les temps d'attente suivants sont justifiés :

Viande et abats :

Bovins : 49 jours
Ovins : 28 jours
Porcins : 28 jours

Lait : En l'absence de temps d'attente pour le lait, ne pas utiliser chez les femelles productrices de lait de consommation, en lactation ou en période de tarissement ni chez les futures productrices de lait de consommation dans les 28 jours qui précèdent le vêlage chez les bovins, et dans les 21 jours qui précèdent l'agnelage chez les ovins.

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

Le demandeur a mené deux études de tolérance avec le médicament testé chez les bovins et une étude de tolérance chez les ovins et les porcins.

Chez les bovins, une étude a été menée à la dose recommandée et à 3 fois cette dose. Une groupe contrôle n'a pas reçu de traitement. Le médicament testé a été administré par voie sous cutanée. Pour le groupe traité à 3 fois la dose recommandée, le médicament a été injecté en 3 sites différents.

Les paramètres évalués étaient : examen clinique, observation du site d'injection, état général de l'animal, paramètres hématologiques et biochimiques.

Aucun effet indésirable n'a été observé à la suite de l'administration de doses valant jusqu'à 3 fois la dose recommandée.

Dans une 2^{ème} étude, les bovins ont reçu le médicament testé ou le médicament de référence à 2 fois dose recommandée. Les 2 médicaments ont été administrés par voie sous cutanée au niveau de l'épaule gauche (volume maximum par site d'injection 10 ml). Si le volume de médicament à injecter excédait 10 ml, le reste était injecté en un 2^{ème} site d'injection au niveau de l'épaule droite.

Les sites d'injection étaient examinés pour recherche de réactions locales, tels que chaleur, douleur et œdème.

Les mêmes effets indésirables locaux (œdèmes transitoires) ont été observés avec les 2 médicaments. Aucun effet systémique n'a été observé.

Chez les porcins, la tolérance du produit a été testée après administration sous cutanée dans l'épaule droite de la dose recommandée ou après l'application de 3 fois cette dose.

Les paramètres évalués étaient : examen clinique, observation du site d'injection, état général de l'animal, paramètres hématologiques et biochimiques. Une douleur au site d'injection modérée et transitoire a été rapportée chez quelques porcins. Cet effet a disparu sans traitement.

Chez les ovins, la tolérance du produit a été comparée à celle du produit de référence après administration sous cutanée de 3 fois la dose recommandée d'ivermectine.

Les paramètres étudiés étaient : examen clinique, observation du site d'injection pour douleur, chaleur, œdème, et mesures des paramètres sanguins marqueurs de souffrance musculaires.

Aucun effet systémique ou local n'a été rapporté.

Le RCP est suffisamment documenté pour rendre compte des résultats des études de tolérance menées chez les espèces cibles.

Le produit est utilisé pendant la gestation et l'allaitement à condition que le lait ne soit pas destiné à la consommation humaine (voir chapitres LMR et Temps d'attente).

Résistance

Le demandeur a documenté la résistance parasitaire par des références bibliographiques.

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 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.

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.