



AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE

RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION D'UN MEDICAMENT VETERINAIRE

PROCEDURE NATIONALE

VETMULIN 101,2 MG/ML SOLUTION POUR LAPINS

Date : 20/08/2015

RESUME

| | |
|-------------------------------------|--|
| Nom, dosage et forme pharmaceutique | VETMULIN 101,2 MG/ML SOLUTION POUR LAPINS |
| Demandeur | HUVEPHARMA UITBREIDINGSTRAAT 80 2600 ANTWERPEN BELGIQUE |
| Substance(s) Active(s) | Tiamuline |
| Code ATC - vet | QJ01XQ01 |
| Espèces cibles | Lapins |
| Indications d'utilisation | Chez les lapins : - Réduction de la mortalité due à l'entérocolite épizootique associée à des clostridies sensibles à la tiamuline. |

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 | Dossier complet en application de l'article 12 de la Directive 2001/82/CE modifiée |
| Date de fin de procédure nationale | 08/07/2015 |

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 101,2 mg /ml de tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate) et les excipients suivants : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle, phosphate disodique anhydre (E339 (ii)), éthanol à 96 pour cent (E1510) et eau purifiée.

Le conditionnement est un flacon en polyéthylène haute densité. 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 la tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate), 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

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.

Les durées de conservation après première ouverture et après dilution indiquée 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)

III.A Essais d'innocuité

Etudes pharmacologiques

Voir partie IV.

Etudes toxicologiques

La toxicité de la tiamuline a été évaluée par le CVMP dans le contexte du dossier LMR (EMA/MRL/724/00-FINAL). La partie innocuité du dossier est donc basée sur la partie innocuité du « summary report » de la tiamuline.

Pour la partie toxicologique, la plus faible NOEL orale correspond à 3 mg/kg/j à partir d'une étude de 54 semaines chez le chien. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé. La plus

faible NOEL orale pour la foetotoxicité et la maternotoxicité correspond à 30 mg/kg/j. La tiamuline n'est pas mutagène et il n'y a pas de modification de l'incidence des tumeurs.

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 phase I et une phase II d'évaluation des risques environnementaux en conformité avec les lignes directrices correspondantes. Les études de toxicité appropriées, conformes aux lignes directrices VICH, ont permis de déterminer les concentrations sans effet sur la faune et la flore. Au vu de ces données, aucune mise en garde spécifique n'est nécessaire pour garantir la sécurité pour l'environnement lorsque ce médicament est utilisé conformément aux recommandations du RCP.

III.B Documentation sur les résidus

Études sur les résidus

Une étude de déplétion tissulaire a été réalisée chez le lapin suite à l'administration *via* l'eau de boisson de la spécialité à la dose recommandée.

Les LMR (limites maximales de résidus)

a. Substance active

La tiamuline est inscrite dans la table 1 du Règlement LMR 37/2010 comme suit :

| Marker residue | Animal Species | MRL | Target Tissues | Other Provisions | Therapeutic Classification | Regulation |
|--|-----------------------|---|-------------------------------|-------------------------|--|--------------------------|
| Sum of metabolites that may be hydrolysed to 8- α -hydroxymutilin | Porcine, rabbit | 100 μ g/kg 500 μ g/kg | Muscle Liver | No entry | Anti-infectious agents/ Antibiotics | 37/2010 of 22.12.2009 |
| | Chicken | 100 μ g/kg 100 μ g/kg 1000 μ g/kg | Muscle Skin + fat Liver | | | |
| | Turkey | 100 μ g/kg 100 μ g/kg 300 μ g/kg | Muscle Skin + fat Liver | | | |
| Tiamulin | Chicken | 1000 μ g/kg | Eggs | | | |

Une dose journalière acceptable de 30 μ g/kg bw (1800 μ g/personne) a été définie pour la tiamuline.

b. Excipients

| Excipient | MRL status |
|--|---|
| Methyl parahydroxybenzoate (E218) | Table 1, Only substances approved as additives in foodstuffs for human consumption with the exception of preservatives listed in part C of Annex III to European Parliament and Council Directive 95/2/EC |
| Propyl parahydroxybenzoate (E216) | Table 1, no MRL required. |
| Disodium phosphate, anhydrous (E339ii) | Table 1, Only substances approved as additives in foodstuffs for human consumption with the exception of preservatives listed in part C of Annex III to European Parliament and Council Directive 95/2/EC |
| Ethanol 96% | Table1, For use as excipient |
| Purified water | Out of scope list |

Temps d'attente

D'après l'étude de résidus fournie, un temps d'attente de 1 jour pour la viande est justifié.

IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

IV.A Etudes pré-cliniques

Pharmacologie

Pharmacodynamie

Le demandeur a fourni des données bibliographiques sur la pharmacodynamie de la tiamuline.

L'hydrogénofumarate de tiamuline est un dérivé semi-synthétique de la pleuromutiline, antibiotique diterpène produit par le *Pleurotus mutilis*.

La tiamuline est un antibiotique bactériostatique qui inhibe la synthèse des protéines. La tiamuline a une forte affinité avec le ribosome et cause une inhibition des peptidyltransférases. La synthèse des protéines est, par conséquent, arrêtée.

La tiamuline a une action marquée sur les organismes à Gram positif tel que *Streptococci*, *Staphylococci*, *Clostridia* et aussi sur les mycoplasmes. Les bactéries à Gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* et entérobactéries sont naturellement résistantes.

Les résistances sont chromosomiques d'apparitions lentes et progressives. Aucune co- et cross-résistance n'a été observée avec la tylosine et la bacitracine.

Pharmacocinétique

Aucune donnée de cinétique de la tiamuline chez le lapin n'est fournie.

Tolérance chez les espèces animales cibles

Une étude de tolérance GLP a été fournie.

Le médicament est bien toléré y compris à 5 fois la dose recommandée

Résistance

Une étude de laboratoire est fournie. Après 6 passages *in vitro*, la sensibilité de *Clostridium perfringens* (N = 3, CMI de 1 µg/ml) isolées à partir de lapins présentant des signes d'entérocolite épizootique est restée stable.

Dans une seconde étude, la CMI50 de la tiamuline vis-à-vis de *Clostridium perfringens* (N = 50) isolées à partir de lapins présentant des signes d'entérocolite épizootique a été évaluée à 1 µg/ml.

Les résistances à la tiamuline sont chromosomiques d'apparitions lentes et progressives. Aucune co- et cross-résistance n'a été observée avec la tylosine et la bacitracine.

IV.B Etudes cliniques

Une étude de dose détermination et une étude de dose confirmation ont été fournies ainsi que 4 essais terrain.

Les résultats de ces études justifient l'indication suivante à la dose recommandée dans le RCP : « Réduction de la mortalité due à l'entérocolite épizootique associée à des clostridies sensibles à la tiamuline ».

V. OVERALL CONCLUSION AND BENEFIT– RISK ASSESSMENT

The data submitted in the dossier demonstrate that when the product is used in accordance with the Summary of Product Characteristics, the risk benefit profile for the target species is favourable and the quality and safety of the product for humans and the environment is acceptable.