



**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**

**SOLIBROM-BR, 600 MG, COMPRIMES POUR CHIENS**

**DATE : 25/03/2016**

## RESUME

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Nom, dosage et forme pharmaceutique | Solibrom-Br, 600 mg, comprimés pour chiens  |
| Demandeur                           | Laboratoire TVM,<br>57 rue des Bardines, 63370 Lempdes (France)                                       |
| Substance(s) Active(s)              | Bromure de potassium  |
| Code ATC - vet                      | QN05CM11  |
| Espèces cibles                      | Chiens.   |
| Indications d'utilisation           | Chez les chiens :<br>Réduction de la fréquence et de l'intensité des crises d'épilepsie idiopathique. |

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 | 24/03/2016   |

### 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 les espèces cibles ; les réactions non graves observées sont indiquées dans le RCP.

Le médicament est sans danger 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.

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 600 mg de bromure de potassium par comprimé et les excipients suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, dibéhénate de glycérol et stéarate de magnésium.

Le produit fini est conditionné en plaquette thermoformée. 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 bromure de potassium, 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.

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 données bibliographiques qui montrent que les ions bromures hydratés ont un diamètre inférieur à celui des ions chlorures ce qui leur permet de traverser plus facilement et en plus grande quantité les canaux à chlore augmentant ainsi l'hyperpolarisation cellulaire et le seuil d'excitabilité neuronale. Ceci entraîne une réduction des foyers épileptogènes et un ralentissement de la propagation des phénomènes électriques erratiques d'où une diminution en nombre et en intensité des crises d'épilepsie.

Par le même mécanisme, les ions bromures passent plus facilement et en plus grande quantité à travers les canaux à chlore couplés aux récepteurs GABAergiques ce qui renforce l'action inhibitrice du GABA sur la transmission des influx nerveux anormaux.

Le demandeur a également mené des études et fourni des données bibliographiques qui montrent que l'absorption des ions bromures est passive et rapide chez le chien.

Après administration orale chez le chien, les paramètres pharmacocinétiques des ions bromures apportés par le médicament vétérinaire sont les suivants (les concentrations en ions bromures naturellement présentes dans l'organisme du chien ne sont pas prises en compte dans le calcul de ces paramètres): C<sub>max</sub> = 1800 mg/l ; C<sub>min</sub> = 1632 mg/l ; T<sub>1/2</sub> = 8 à 16 jours. Des concentrations plasmatiques moyennes de bromure de 1g/L sont atteintes après la dose de charge (60mg/kg deux fois par jour pendant 5 jours). A la dose d'entretien (30mg/kg, deux fois par jour), ces concentrations augmentent régulièrement puis se stabilisent entre 1.0 et 2.8 g/L au bout d'environ deux mois.

La biodisponibilité du médicament dépend des apports en chlorures fournis par l'alimentation.

L'élimination de l'ion bromure se fait sous forme inchangée principalement par filtration glomérulaire. La vitesse d'élimination des ions bromures augmente avec les apports en ions chlorures.

### ***Etudes toxicologiques***

Le demandeur a fourni des données toxicologiques basées sur le rapport d'évaluation du dossier LMR des sels de bromide (potassium et sodium).

Les autres composants du médicament sont largement utilisés dans les médicaments vétérinaires et ont une innocuité reconnue.

### ***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***

#### ***Tolérance chez les espèces animales cibles***

Le demandeur a mené une étude de tolérance à 1X et 3X la dose thérapeutique administrée à des chiens sains. Les principaux effets secondaires observés ont été une diarrhée modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'essai clinique suite à la mise en place du traitement ont été :

- une polyphagie associée ou non à une prise de poids (très fréquent),
- des signes d'hypoactivité : apathie, troubles de l'équilibre, ataxie, somnolence (très fréquent),
- une polydipsie (très fréquent), accompagnée ou non d'une polyurie,
- des troubles gastro-intestinaux : selles molles ou diarrhées, vomissements (très fréquent)
- une modification du comportement : hyperexcitabilité, agressivité (fréquent),
- des ronflements anormaux (fréquent),
- de la toux (fréquent)
- une baisse d'appétit (fréquent),
- une incontinence urinaire et/ou des mictions nocturnes (fréquent).

Ces effets indésirables peuvent régresser après la phase d'initiation du traitement mais peuvent aussi persister tant que la bromémie ne s'est pas stabilisée. Si des effets intolérables persistent, le vétérinaire peut réajuster la dose de produit après contrôle de la bromémie environ un à deux mois après le début du traitement.

#### ***IV.B Etudes cliniques***

Le demandeur a fourni des données bibliographiques et a mené une étude de terrain multicentrique qui montrent que le bromure de potassium est efficace à la dose recommandée sur la réduction de la fréquence et de l'intensité des crises d'épilepsie idiopathique chez le chien.

### **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.