



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

DOXORAL

DATE: 20/02/2019

RESUME

Nom, dosage et forme pharmaceutique	DOXORAL, 500 mg Poudre pour administration dans l'eau de boisson, le lait et l'aliment d'allaitement
Demandeur	HUVEPHARMA SA 34 RUE JEAN MONNET ZI D'ETRICHE 49500 SEGRE FRANCE
Substance(s) Active(s)	Doxycycline (sous forme d'hydrate)
Code ATC - vet	QJ01AA02.
Espèces cibles	Bovins (veaux pré-ruminants), porcins, poulets (poulets de chair, reproducteurs) et dindes (dindes de chair, reproducteurs).
Indications d'utilisation	<p>Chez les veaux :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires et digestives dues à des micro-organismes sensibles à la doxycycline. <p>Chez les porcins :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires dues à des micro-organismes sensibles à la doxycycline. <p>Chez les poulets et dindons :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires dues à des micro-organismes sensibles à la doxycycline. <p>La présence de la maladie doit être établie dans l'élevage avant de commencer la métaphylaxie.</p>

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>en application de l'article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée</i>
Date de fin de procédure nationale	20/02/2019

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 denrées alimentaires issues 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. QUALITÉ PHARMACEUTIQUE**A. Composition**

Le médicament contient 500 mg de doxycycline (sous forme d'hydrate) et les excipients : acide citrique et lactose monohydraté.

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 de l'hyclate de doxycycline, 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

Le certificat de conformité délivré par l'EDQM a été fourni 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 le certificat de conformité à la monographie 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

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les résultats des tests de pharmacotoxicologiques 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 (hybride) relevant de l'Article 13 (3) 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 aspects relatifs à la sécurité pour l'utilisateur 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 de l'utilisateur.

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. L'évaluation concluait que l'utilisation du produit "DOXORAL" dans les espèces cibles à la dose recommandée la plus élevée (10 mg de doxycycline/kg pc pendant 5 jours consécutifs) ne pose pas de risque environnemental.

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.

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	OECD 105	333.3 mg/L	FDA 1995
Constant de dissociation dans l'eau pKa	OECD 112	pKa1 3.12; pKa2 7.97; pKa3 9.15	Zampieri 2014 and Qiang and Adams 2004
logP _{ow} coefficient de Partage Octanol/eau	OECD 107	logP à 22°C : -0.63 à pH 2.7, -0.29 à pH 5, -0.02 à pH 7 -1.51 à pH 9	Brioschi 2015 and Brioschi 2016

Devenir dans l'environnement			
Adsorption/désorption	OECD 106	K _{oc} = 247216 ml/kg K _d = 13236 ml/kg	K _{oc} : 18535, 872478, 29412, 177273
Transformation aérobie et anaérobie dans le sol	OECD 307	DT50 = 22 jours	Premoli 2016

Effets biologiques					
Etude	Protocole	Critère	Résultat	Unité	Remarques*
Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance	OECD 201	EC50	40.36	µg/l	
Algues d'eau douce et	OECD 201	NOEC	12.5	µg/l	Tier B

cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance					
<i>Daphnia sp.</i> , essai d'immobilisation immédiate	OECD 202	EC50	72.76	µg/l	
<i>Daphnia magna</i> , essai de reproduction	OECD 211	NOEC	43.87	mg/l	Tier B
Poisson, essai de toxicité aiguë	OECD 203	LC50	96.7	mg/l	
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote (28 jours)	OECD 216	% effet	-24.3	%	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	40.36	mg/kg	B. napus P. sativum H. annuus S. oleracea C. sativus Z. mays A. cepa A. sativa
Essai sur plante terrestre : essai d'émergence de plantules et de croissance de plantules	OECD 208	EC10 or NOEC	22.65	mg/kg	B. napus P. sativum H. annuus S. oleracea C. sativus Z. mays A. cepa A. sativa
Lombric/ <i>Enchytraeidae</i> reproduction	OECD 222	EC10 or NOEC	>1000	mg/kg	

Characterisation 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	0.92	0.0075	0.0082
Eau souterraine		<0.1 µg/L	
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote	<25% différence transformation N	NA	NA
sol	2265	443.5	0.195

Le tableau ci-dessus montre un quotient de risque inférieur à 1 pour les compartiments eau de surface, eau souterraine et sol indiquant que le produit ne présente pas de risque pour ces compartiments lorsqu'il est utilisé comme recommandé.

Evaluation PBT

PBT-évaluation	
PBT-statut	La molécule n'est pas considérée PBT ni vPvB

III.B Documentation sur les résidus

Etudes sur les résidus

Aucune étude de déplétion des résidus n'a été menée car la bioéquivalence entre Doxoral et le produit de référence est démontrée,

Les LMR (limites maximales de résidus)

Doxycycline est répertoriée dans le Tableau I du Règlement (UE) 37/2010 du 22/12/2009. Les LMR sont indiquées ci-dessous :

DOXYCYCLINE						
DJA = 3 µg/kg						
Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique	règlement
Doxycycline	Bovins	100 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Muscle Foie Reins	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait ou des œufs destinés à la consommation humaine	Médicaments anti-infectieux/ Antibiotiques	37/2010 du 22.12.2009
	Porcins, volailles	100 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Muscle Peau + graisse Foie Reins			

Doxycycline	Toutes les espèces productrices de denrées alimentaires	100 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins	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 et les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans les proportions naturelles » Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait ou des œufs destinés à la consommation humaine.	anti-infectieux/ Antibiotiques	2015/151 du 30/01/2015
-------------	---	--	------------------------------------	---	-----------------------------------	---------------------------

Temps d'attente

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

Viandes et abats :

- Veaux : 14 jours.
- Porcs : 6 jours.
- Poulets : 7 jours.
- Dindons: 12 jours.

Œufs : En l'absence de LMR pour les œufs ne pas utiliser chez les espèces pondeuses productrices d'œufs de consommation (4 semaines avant le démarrage de la ponte et pendant celle-ci).

IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

IV.A Etudes pré-cliniques

Pharmacodynamie : le demandeur n'a pas fourni de nouvelle donnée étant donné le type d'application.

Pharmacocinétique : Aucune étude de bioéquivalence *in vivo* n'a été fournie.
Une étude de dissolution comparative et de stabilité dans l'eau a été fournie ainsi qu'une étude de solubilité dans le lait et l'aliment d'allaitement.
La bioéquivalence est accordée selon l'exemption 7.1.c) de la ligne directrice (EMA / CVMP / 016/00- rev 2).

Tolérance chez les espèces animales cibles

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique (hybride) relevant de l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les résultats d'études de tolérance systémique chez l'espèce cible ne sont pas requis.

Les aspects relatifs à la tolérance systémique chez l'espèce cible pour ce médicament sont identiques à ceux du médicament de référence.

Les effets tels que répertoriés dans la notice et l'étiquetage de ce médicament sont appropriés et rendent suffisamment compte des données de tolérance du médicament.

Résistance

Le demandeur a documenté l'état actuel de la résistance à la doxycycline.

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 (3) 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.