



AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE
14 rue Claude Bourgelat – PA de la Grande Marche – Javené - CS 70611 – 35306 FOUGERES
Cedex - FRANCE

RAPPORT PUBLIC D’EVALUATION D’UN MEDICAMENT VETERINAIRE

PROCEDURE NATIONALE
COCCIPRO 400 MG/ML VOLAILLES

DATE: 27/11/2020

RESUME

Numéro ANMV	15089
Nom, dosage et forme pharmaceutique	COCCIPRO 400 MG/ML VOLAILLES Solution pour administration dans l'eau de boisson
Demandeur	LABORATOIRES BIOVE 3, rue de Lorraine 62510 Arques, FRANCE
Substance(s) Active(s)	Amprolium (sous forme de chlrohydrate)
Code ATC - vet	QP51AX09
Espèces cibles	Volailles
Indications d'utilisation	Traitement des coccidioses intestinales dues aux <i>Eimeria</i> spp sensibles à l'amprolium

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 hybride en application de l'article 13 (3) de la Directive 2001/82/EC modifiée
Date de fin de procédure nationale	23/11/2020

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 400 mg d'amprolium base (sous forme de chlorhydrate) et les excipients alcool benzylique et 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 le chlorhydrate d'amprolium, une substance d'usage établi décrite dans la Pharmacopée vétérinaire britannique. 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/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 conformément à l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée (application hybride), et que la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée, les résultats des études pharmacologiques ne sont pas requis.

Etudes toxicologiques

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée (application hybride), et que la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée, les résultats des études toxicologiques ne sont pas requis.

Sécurité pour l'utilisateur

Le demandeur a fourni une évaluation de la sécurité pour les utilisateurs en conformité avec la ligne directrice correspondante, qui montre que les mesures d'atténuation du risque du produit de référence ne correspondent pas aux résultats de cette évaluation. Les mesures ont donc été mises à jour par le demandeur en conformité avec l'évaluation réalisée.

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 évaluation des risques environnementaux (ERA) en conformité avec les lignes directrices correspondantes.

Phase I:

L'évaluation de phase I a montré que la concentration environnementale prévisible dans le sol (PECsoil initial = 1242 µg/kg) est \geq 100 µg/kg et qu'aucune mesure de gestion n'existe pour réduire cette concentration.

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	487 g/L at pH 7	
Constant de dissociation dans l'eau pKa	OECD 112	pKa = 4.80	
logP _{ow} coefficient de Partage Octanol/eau	OECD 107	logK _{ow} à pH 5 = -2.64 logK _{ow} à pH 7 = -2.44 logK _{ow} à pH 9 = -1.12	

Devenir dans l'environnement		
Sol Adsorption/désorption	OECD 106	Koc = 4325, 619, 2968, 7493, 1039, 176, 6467 K _d =99, 17, 80, 217, 18, 17, 129 pH =4.3, 5.9, 7.3, 4.4, 3.6, 3.2, 7.3 OC =2.3,2.7,2.7,2.9,1.7,9.4,2 %clay=19.1,22.4,44.4,33,11,11.7,52
Transformation aérobie et anaérobie dans le sol	OECD 307	DT50, 20°, SFO =337, 15.6, 13.8, 28.6 pH =3.7, 5.3, 5.6, 7.5 OC =1.01,5.37,5.13,2.16 %clay=6, 21, 23, 33

Effets biologiques					
Etude	Protocole	Critère	Résultat	Unité	Remarques*
Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance <i>Anabaena flos aqua</i>	OECD 201	EC50	43	mg/l	
<i>Daphnia sp.</i> , essai d'immobilisation immédiate	OECD 202	EC50	200	mg/l	
Poisson, essai de toxicité aiguë <i>Brachydanio rerio</i>	OECD 203	LC50	1351	mg/l	
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote (28 jours)	OECD 216	% effet	<25% 0, 2, 20	mg/kg	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	1841 >1565 2096 7207 1675 6914 >1500 >1500 >1500	mg/kg	<i>S. saccharatum</i> <i>Zea mays</i> <i>R. sativus</i> <i>Brassica rapa</i> <i>Medicago sativa</i> <i>Brassica napus</i> <i>Glycine max</i> <i>Daucus carota</i> <i>S. lycopersicon</i>
Lombric/ <i>Enchytraeidae</i> reproduction <i>Eisenia fetida</i>	OECD 222	NOEC	46.4	mg/kg	

Caractérisation 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 (EMEA/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	200 µg/l (<i>D. magna</i>)	10.6 µg/l	0.053
Eau souterraine	>1.0 µg/l	<0.01 µg/l (metamodel)	
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote	<25% différence transformation N	NA	NA
sol	4.64 mg/kg (ver de terre)	4.14 mg/kg (plateau)	0.89

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

L'information suivante sur les propriétés environnementales doivent être incluses dans les RCP et notice du produit : l'amprolium est une substance très persistante dans le sol.

Evaluation PBT

PBT-évaluation			
Parametre	Résultat		Conclusion
Bioaccumulation	BCF	log Kow <0	not B
Persistence	DT ₅₀ , compartiment, 12 °C	716 jours	(v)P
Toxicité	NOEC	>0.1 mg/L	Not T
PBT-statut	La molécule est considérée vP		

III.B Documentation sur les résidus

Etudes sur les résidus

Aucune étude de déplétion des résidus n'a été menée car il s'agit d'une demande concernant un médicament hybride relevant de l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée.

Les LMR (limites maximales de résidus)

Les LMR sont indiquées ci-dessous :

AMPROLIUM						
DJA = 100 µg/kg						
Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique	règlement
NON APPLICABLE	Volaille	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Uniquement à usage oral	NEANT	37/2010 du 22.12.2009

Temps d'attente

Les temps d'attente du médicament de référence sont appliqués :

- Viande et abats : 0 jour.
- Oeufs : 0 jour.

IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée (application hybride), et que la bioéquivalence avec le 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.

IV.A Etudes pré-cliniques

Il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée (application hybride). Le médicament vétérinaire de référence est NEMAPROL contenant l'amprolium comme substance active et autorisé en France depuis le 17/02/1992.

Aucune étude de bioéquivalence *in vivo* n'a été fournie.

La bioéquivalence est démontrée selon l'exemption 7.1.c) de la ligne directrice (EMA / CVMP / 016/2000- Rev 3). De plus, une étude de dissolution comparative dans l'eau a été fournie.

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée (application hybride), et que la

bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée, les résultats d'études pharmacologiques ne sont pas requis.

Tolérance chez les espèces animales cibles

Pour cette application hybride, la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée et le produit est prévu d'être administré à la même dose de substance active que le produit de référence. Aucune étude de tolérance chez les espèces cibles n'est donc requise. La même tolérance que le produit de référence est attendue pour COCCIPRO ; des mises en garde et précautions d'emploi particulières ont été ajoutées dans le RCP.

Résistance

Le demandeur a documenté l'état actuel de la résistance à l'amprolium. Des mises en garde et précautions appropriées apparaissent dans le RCP du médicament.

IV.B Etudes cliniques

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament conformément à l'Article 13 (3) de la Directive 2001/82/CE modifiée (application hybride), et que la bioéquivalence avec le 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.

La palatabilité du médicament vétérinaire a été convenablement démontrée en comparaison avec le produit de référence dans deux études de palatabilité, conformément aux recommandations de la ligne directrice EMA/CVMP/EWP/206024/2011.

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.