



anses

AGENCE NATIONALE DU
MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION D'UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

PROCEDURE NATIONALE

TYLOVIL 100%

DATE: 19/11/2021

RESUME

Numéro de procédure UE	12570/NAT
Nom, dosage et forme pharmaceutique	TYLOVIL 100% Granulés pour administration dans l'eau de boisson ou le lait de remplacement
Demandeur	DOPHARMA FRANCE - 23 RUE DU PRIEURE, SAINT HERBLON – 44150 VAIR SUR LOIRE – FRANCE
Substance(s) Active(s)	Tylosine (sous forme de tartrate)
Code ATC - vet	QJ01FA90
Espèces cibles	Bovins (veaux), porcs, poulets et dindes
Indications d'utilisation	<p>Veaux : traitement et métaphylaxie de la pneumonie due à <i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p>Porcs : traitement et métaphylaxie de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la pneumonie enzootique due à <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> et <i>Mycoplasma hyorhinis</i>, - l'adénomatoose intestinale porcine (PIA ou lléite), associée à <i>Lawsonia intracellularis</i>. <p>Dindes : traitement et métaphylaxie de la sinusite infectieuse due à <i>Mycoplasma gallisepticum</i>.</p> <p>Poulets : traitement et métaphylaxie de(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladies respiratoires chroniques dues à <i>Mycoplasma gallisepticum</i> et <i>Mycoplasma synoviae</i>. - l'entérite nécrotique due à <i>Clostridium perfringens</i>. <p>La présence de la maladie au sein du groupe doit être établie avant d'utiliser le produit pour la métaphylaxie.</p>

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament est accessible sur le site internet de l'Anses-ANMV <https://www.anses.fr/en/thematique/veterinary-medicine-anmv>

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

Base légale	Article 13(1) Application Générique (Directive No 2001/82/EC)
Date de fin de procédure	19/11/2021

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 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 ne contient que de la tylosine tartrate.

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 les sites de fabrication autorisés.

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 tylosine tartrate, 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 des sites de production proposés 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 pour un des fournisseurs.

Une période de re-test pour le principe actif fabriqué par un autre fournisseur 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 du conditionnement primaire et après reconstitution dans l'eau ou dans le lait de remplacement indiquées dans le RCP ont été acceptées sur la base de données jugées satisfaisantes.

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 (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 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 médicament ayant une formulation identique au médicament de référence, le demandeur n'a pas fourni d'évaluation de la sécurité pour les utilisateurs.

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 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'une évaluation plus poussée était nécessaire. L'évaluation concluait que les concentrations déterminées sont sans conséquence sur le faune et la flore. Au vu de ces données, aucune mise en garde concernant TYLOVIL 100% n'est donc nécessaire si le médicament est utilisé de la manière prescrite, conformément au RCP.

Phase I :

Une évaluation de Phase II est nécessaire car l'évaluation de Phase I a montré des concentrations initiales dans le sol (pour toutes les espèces cibles) supérieures à 100 µg/kg et aucune mesure de gestion ne permet de modifier ces concentrations.

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 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 -Rev.1).

Les données ont été considérées comme étant complètes et acceptables.

Propriétés physico-chimiques			
Etude	Protocole	Résultat	Remarques
Solubilité dans l'eau	OECD 105	> 178 g/L pH 4,5 ; 20 °C 109 g/L pH 6,3 ; 20 °C 55.3 g/L pH 6,8 ; 20 °C 17.8 g/L pH 9,5 ; 20 °C	
Constante de dissociation dans l'eau pKa	OECD 112	pKa = 7,65 ± 0,03 ; 22°C	

Propriétés physico-chimiques			
Etude	Protocole	Résultat	Remarques
logP _{ow} coefficient de Partage n-Octanol/Eau	OECD 107	logD _{ow} A pH 3,5; 20°C = -1,08 A pH 5,4; 20°C = -0,33 A pH 6,9; 20°C = 0,50 A pH 7,0; 20°C = 0,43 A pH 9,2; 20°C = 0,97 A pH 10,6; 20°C = 0,94	

Devenir dans l'environnement			
Sol Adsorption/désorption	OECD 106	Koc= 233 L/kg Koc= 146 L/kg Koc= 177 L/kg Koc= 4023 L/kg Koc= 1412 L/kg	Sable argileux: carbone organique: 0,8% ; pH: 3,2 Limon argileux: carbone organique: 3,3% ; pH: 6,4 Limon argileux: carbone organique: 5,5% ; pH: 4,1 Argile lourde: carbone organique: 7,2% ; pH: 4,6 Argile argileuse : carbone organique: 3,0% ; pH: 7,2
Sol Adsorption/désorption	OECD 106	Koc= 5781 L/kg Koc= 17166 L/kg Koc= 1581 L/kg Koc= 1981 L/kg	n.r.: carbone organique: 2,2% ; pH: 6,1 n.r.: carbone organique: 2,2% ; pH: 5,6 n.r.: carbone organique: 3,2% ; pH: 7,2 n.r.: carbone: 3,9% ; pH: 7,4 n.r.: carbone

Devenir dans l'environnement			
		<p>Koc= 5043 L/kg</p> <p>Koc= 1453 L/kg</p> <p>Koc= 15095 L/kg</p> <p>Koc= 303 L/kg</p>	<p>organique: 5,9% ; pH: 7,4</p> <p>n.r.: Organic carbon: 3.1% ; pH: 6,3</p> <p>n.r.: carbone organique: 2,6% ; pH: 7,4</p> <p>n.r.: carbone organique: 12,2% ; pH: 4,9</p>
<p>Sol</p> <p>Adsorption/désorption</p>	<p>OECD 106</p>	<p>Koc= 2742 L/kg</p> <p>Koc= 309 L/kg</p>	<p>Limon argileux sableux: carbone organique: 3,1% ; pH: 7,0</p> <p>n.r.: carbone organique: 2,2% ; pH: 6,8</p>
<p>Transformation aérobie et anaérobie dans le sol</p>	<p>OECD 307</p>	<p>DT₅₀ = 9, 10 and 50 jours</p> <p>Produits de transformation > 10 %: D1, D2, D3, D4, D5</p> <p>% Minéralisation: 0,02 – 0,77</p> <p>% Résidus non extractibles: 1,6 - 25</p>	<p>Sable argileux (pH 3,5 ; C_{org} 1,6%); limon argileux (pH 4,5 ; C_{org} 3,6%); limon argileux (pH 5,4 ; C_{org} 3,4%); argile lourde (pH 5,0 ; C_{org} 5,0%)</p>

n.r. nature du sol non rapporté

Effets biologiques					
Etude	Protocole	Critère	Résultat	Unité	Remarques
Cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance	OECD 201	EC50	> 390	mg/L	<i>Anaebena flosaquae</i>
Cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance	OECD 201	NOEC	0,011	mg/L	Tier B <i>Anaebena flosaquae</i>
<i>Daphnia</i> sp., essai d'immobilisation immédiate	OECD 202	NOEC	102	mg/L	
Poisson, essai de toxicité aiguë	OECD 203	LC50	>100	mg/L	<i>Brachydanio rerio</i>
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote (28 jours)	OECD 216	% effet	<25	%	Après 28 jours
Essai sur plante terrestre : essai de croissance de plantules	OECD 208	EC50	130	mg/kg	<i>Raphanus sativus</i>
Essai sur plante terrestre : essai de croissance de plantules	OECD 208	NOEC	39,8	mg/kg	Tier B <i>Raphanus sativus</i>
Ver de terre, toxicité subaiguë	OECD 222	NOEC	121	mg/kg	<i>Eisenia fetida</i>

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	Cyanobactéries : 3,9 µg/L Crustacés : 102 µg/L Poisson : > 100 µg/L	Veaux: 1,6 µg/L Porcs sevrés: 0,89 µg/L Porcs à l'engraissement: 0,60 µg/L Truie + portée: 0,21 µg/L Poulets de chair: 2,4 µg/L Poules pondeuses: 0,72	Cyanobactéries: Veaux: 0,42 Porcs sevrés: 0,23 Porcs à l'engraissement: 0,16 Truie + portée: 0,055

		<p>µg/L</p> <p>Poules de remplacement: 0,54 µg/L</p> <p>Poulets reproducteurs: 0,41 µg/L</p> <p>Dindes: 1,1 µg/L</p>	<p>Poulets de chair: 0,62</p> <p>Poules pondeuses: 0,19</p> <p>Poules de remplacement: 0,14</p> <p>Poulets reproducteurs: 0,10</p> <p>Dindes: 0.29</p> <p>Crustacés:</p> <p>Veaux: 0,016</p> <p>Porcs sevrés: 0,00087</p> <p>Porcs à l'engraissement: 0,0059</p> <p>Truie + portée: 0,0021</p> <p>Poulets de chair: 0,024</p> <p>Poules pondeuses: 0,0071</p> <p>Poules de remplacement: 0,0053</p> <p>Poulets reproducteurs: 0,0040</p> <p>Dindes: 0,011</p> <p>Poisson:</p> <p>Veaux: 0,016</p> <p>Porcs sevrés: 0,0089</p> <p>Porcs à l'engraissement: 0,0060</p> <p>Truie + portée: 0,00021</p> <p>Poulets de chair: 0,024</p> <p>Poules pondeuses: 0,0072</p>
--	--	--	--

			<p>Poules de remplacement: 0,0054</p> <p>Poulets reproducteurs: 0,0041</p> <p>Dindes: 0,011</p>
Eau souterraine		<p>Veaux: 4,9 µg/L</p> <p>Porcs sevrés: 2,7 µg/L</p> <p>Porcs à l'engraissement: 1,8 µg/L</p> <p>Truie + portée: 0,64 µg/L</p> <p>Poulets de chair: 7,2 µg/L</p> <p>Poules pondeuses: 2,2 µg/L</p> <p>Poules de remplacement: 1,6 µg/L</p> <p>Poulets reproducteurs : 1,2 µg/L</p> <p>Dindes : 3,4 µg/L</p>	
Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote	< 25% différence de transformation de l'azote	NA	NA
Sol	<p>micro-organismes : n.c</p> <p>vers de terre : 12100 µg/kg</p> <p>plantes : 1300 mg/kg</p>	<p>Veaux: 1511 µg/kg</p> <p>Porcs sevrés: 821,1 µg/kg</p> <p>Porcs à l'engraissement: 556,9 µg/kg</p> <p>Truie + portée: 197,7 µg/kg</p> <p>Poulets de chair: 2223 µg/kg</p> <p>Poules pondeuses: 665,4 µg/kg</p> <p>Poules de remplacement: 499,1 µg/kg</p> <p>Poulets reproducteurs : 374,3 µg/kg</p> <p>Dindes: 1058 µg/kg</p>	<p>micro-organismes: n.c</p> <p>Vers de terres:</p> <p>Veaux: 0,12</p> <p>Porcs sevrés: 0,068</p> <p>Porcs à l'engraissement: 0,046</p> <p>Truie + portée: 0,016</p> <p>Poulets de chair: 0,18</p> <p>Poules pondeuses: 0,055</p> <p>Poules de remplacement: 0,041</p> <p>Poulets reproducteurs : 0,031</p>

			<p>Dindes: 0,087</p> <p>Plantes:</p> <p>Veaux: 1,2</p> <p>Porcs sevrés: 0,63</p> <p>Porcs à l'engraissement: 0,43</p> <p>Truie + portée: 0,15</p> <p>Poulets de chair: 1,7</p> <p>Poules pondeuses: 0,51</p> <p>Poules de remplacement: 0,38</p> <p>Poulets reproducteurs: 0,29</p> <p>Dindes: 0,81</p>
--	--	--	--

n.c. : non calculé

Le tableau ci-dessus montre des quotients de risque (RQs) inférieurs ou assez proches de 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.

Evaluation PBT

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

III.B Documentation sur les résidus

LMR (limites maximales de résidus)

La substance active, tylosine, est répertoriée dans le Tableau 1 du Règlement (UE) 37/2010 selon le tableau suivant.

Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions	Classification thérapeutique	Règlement
Tylosine A	Toutes les espèces productrices d'aliments	100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg 200 µg/kg	Muscle Graisse Foie Reins Lait Œufs	<p>Pour les poissons, la LMR muscle concerne "muscle et peau dans des proportions naturelles ».</p> <p>Les LMR pour la graisse, le foie et les reins ne s'appliquent pas aux poissons.</p> <p>Pour les porcins et les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ».</p>	Agents anti-infectieux/ Antibiotiques	37/2010 du 22.12.2009

Études sur les résidus

Il s'agit d'une demande concernant un médicament générique relevant de l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée. S'agissant d'une procédure générique d'un produit administré par voie orale, il n'est pas nécessaire de confirmer les temps d'attente : les temps d'attente du produit de référence peuvent être extrapolés au produit candidat.

Bovins

Viande et abats : 12 jours

Lait : cf. rubrique « espèce cibles » (la spécialité n'est pas destinée aux femelles laitières productrices de lait de consommation)

Porcs

Viande et abats : 1 jour

Dindes

Viande et abats : 2 jours

Œuf : zéro jour

Poulets

Viande et abats : 1 jour

Œuf : zéro jour

IV. DONNEES CLINIQUES (EFFICACITE)

IV.A Études précliniques

Pharmacologie

Il s'agit d'une demande concernant un médicament générique conformément à l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée. Le produit de référence est le produit TYLAN WO 100% enregistré aux Pays Bas.

TYLOVIL 100% contient de la tylosine tartrate. Il est indiqué chez les veaux, poulets, dindes et porcs pour une administration par voie orale *via* l'eau de boisson ou le lait de remplacement.

Forme pharmaceutique

Les produits test et de référence ont la même forme pharmaceutique : granulés.

Composition qualitative et quantitative en substance active

Les produits test et de référence ont la même composition quantitative et qualitative en substance active : 100% de tylosine tartatre.

Bioéquivalence

Pour ce médicament sous forme de granulés pour administration dans l'eau de boisson ou le lait de remplacement, la bioéquivalence est démontrée selon la rubrique 7.1 et l'annexe I de la ligne directrice sur la bioéquivalence (voir chapitre 5.3 de la ligne directrice EMA/CVMP/016/2000-rev.3).

Les 2 produits TYLOVIL 100% et TYLAN WO 100% sont bioéquivalents.

Tolérance chez les espèces animales cibles

Puisqu'il s'agit d'une demande concernant un médicament générique conformément à l'Article 13 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence a été démontrée, les études de tolérance chez les espèces cibles ne sont pas requises.

La tolérance chez les espèces cibles est identique à celle du produit de référence.

Résistance

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 (1) de la Directive 2001/82/CE modifiée, et dont 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.

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.