

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, τις περιεκτικότητες των φαρμακευτικών προϊόντων κτηνιατρικής χρήσης, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης, τους αιτούντες και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Αυστρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Αυστρία	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, σκύλοι, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Αυστρία	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Βουλγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Βουλγαρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Βάση τυλοσίνης	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Γάτες, βοοειδή, σκύλοι, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Βουλγαρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, σκύλοι, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Βάση τυλοσίνης	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Γάτες, βοοειδή, σκύλοι, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Βουλγαρία	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γαλλία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γαλλία	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γαλλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γαλλία	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γαλλία	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γερμανία	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
	France	and goats					
Γερμανία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Γερμανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Δανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Δανία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Δανία	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ελλάδα	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ελλάδα	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Τρυγική τυλοσίνη	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ελλάδα	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ελλάδα	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Τρυγική τυλοσίνη	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ελλάδα	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Τρυγική τυλοσίνη	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Εσθονία	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Εσθονία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ιρλανδία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ιρλανδία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ιρλανδία	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ισπανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
		CAPRINO Y PORCINO					
Ισπανία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ισπανία	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ιταλία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ιταλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Λετονία	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püünsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Λετονία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Λιθουανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Βάση τυλοσίνης	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Γάτες, βοοειδή, σκύλοι, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir ožkoms	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ουγγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ουγγαρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Πολωνία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Πολωνία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Πολωνία	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Πορτογαλία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Πορτογαλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini,	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτι- κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
	Belgium	ovini, caprini e suini					
Ρουμανία	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Pădure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Τρυγική τυλοσίνη	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ρουμανία	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Τρυγική τυλοσίνη	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ρουμανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός
Ρουμανία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Βάση τυλοσίνης	200 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, αίγες, χοίροι, πρόβατα	Πρόβατα: Ενδομυϊκή οδός

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τυλοσίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χορήγηση σε πρόβατα (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η τυλοσίνη είναι ένα μακρολιδικό αντιβιοτικό, το οποίο παράγεται από το βακτήριο *Streptomyces fradiae*. Είναι δραστική κυρίως εναντίον των θετικών κατά Gram βακτηρίων και των μυκοπλασμάτων. Δεν είναι αποτελεσματική εναντίον των Enterobacteriaceae. Η τυλοσίνη, καθώς και το φωσφορικό και το τρυγικό της άλας, χρησιμοποιούνται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων που προκαλούνται από ευαίσθητους στην τυλοσίνη μικροοργανισμούς. Μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος ή μέσω της παρεντερικής οδού. Οι μακρολίδες ταξινομούνται ως αντιμικροβιακοί παράγοντες κρίσιμης σημασίας τόσο για την ιατρική όσο και για την κτηνιατρική. Ωστόσο, η τυλοσίνη δεν χρησιμοποιείται στον άνθρωπο.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Tylovectin, το οποίο περιέχει 200 mg τυλοσίνης ανά ml, υποβλήθηκε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, ήτοι αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε γενόσημο προϊόν, με κράτος μέλος αναφοράς τη Γαλλία (FR/V/0323/001/DC). Το προϊόν αναφοράς είναι το Tylan 200 ενέσιμο διάλυμα, το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διάφορα κράτη μέλη.

Η αίτηση για το γενόσημο προϊόν (Tylovectin) είχε ως ζώα-στόχους βοοειδή, χοίρους, πρόβατα και αίγες, όπως και το προϊόν αναφοράς που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στη Γαλλία (Tylan 200). Ωστόσο, σε ορισμένα κράτη μέλη, μεταξύ των οποίων και οι Κάτω Χώρες, το προϊόν αναφοράς δεν έχει λάβει άδεια για χρήση σε πρόβατα.

Ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής για το κρέας προβάτων για το γενόσημο προϊόν Tylovectin ήταν 42 ημέρες, όπως και για το γαλλικό προϊόν αναφοράς, Tylan 200.

Οι πληροφορίες για το προϊόν αναφοράς (Tylan 200) που υποβλήθηκαν από το κράτος μέλος αναφοράς, τη Γαλλία, κατέστησαν σαφές ότι ο χρόνος αναμονής για τα πρόβατα βασίστηκε σε παρέκταση του χρόνου αναμονής για τα βοοειδή που είναι 28 ημέρες. Δεν υπήρχαν συγκεκριμένα δεδομένα καταλοίπων για τα πρόβατα ως είδος-στόχο.

Σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και τις συναφείς κατευθυντήριες γραμμές, ο χρόνος αναμονής με βάση τα ανώτατα όρια καταλοίπων πρέπει να προσδιορίζεται με βάση τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων για το εκάστοτε μείζον είδος παραγωγής τροφίμων. Τα πρόβατα (κρέας) θεωρούνται μείζον είδος παραγωγής τροφίμων. Η κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με την ασφάλεια και τις απαιτήσεις για τα δεδομένα καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ήσσονες χρήσεις ή ελάσσονα είδη (MUMS)/περιορισμένες αγορές (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹ επιτρέπει την παρέκταση του χρόνου αναμονής μεταξύ των ειδών ζώων, μόνο όμως από μείζον είδος σε ελάσσον είδος.

Ελλείψει δεδομένων μείωσης καταλοίπων για το μείζον είδος των προβάτων, οι Κάτω Χώρες έκριναν ότι ο χρόνος αναμονής για τα πρόβατα μετά τη χορήγηση του προϊόντος αναφοράς (Tylan 200) δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Ως εκ τούτου, η καταλληλότητα του χρόνου αναμονής για τα πρόβατα μετά τη χορήγηση του προϊόντος αναφοράς είναι αμφίβολη.

¹ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) - https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-safety-residue-data-requirements-pharmaceutical-veterinary-medicinal-products-intended/limited-market_en.pdf

Έχει επισημανθεί ότι οι εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής για τα πρόβατα (γάλα, κρέας και εδώδιμοι ιστοί) μετά τη χορήγηση σε πρόβατα κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τυλοσίνη σε μορφή ενέσιμου διαλύματος διαφέρουν στην ΕΕ, π.χ. κρέας και εδώδιμοι ιστοί προβάτων από 8 έως 42 ημέρες, γάλα προβάτων από 4 έως 7 ημέρες. Ως εκ τούτου, οι Κάτω Χώρες έκριναν ότι, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών στην ΕΕ, το ζήτημα πρέπει να παραπεμφθεί στην CVMP, ζήτησαν δε από την επιτροπή να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων και να εισηγηθεί χρόνους αναμονής για τα πρόβατα (κρέας, εδώδιμοι ιστοί και γάλα).

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Λήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση των υπό εξέταση προϊόντων (n=50). Σε τρία προϊόντα η συγκέντρωση τυλοσίνης είναι 50 mg/ml, ενώ στα υπόλοιπα 47 προϊόντα η συγκέντρωση είναι 200 mg/ml.

Ανεξαρτήτως της περιεκτικότητας της τυλοσίνης, η σύνθεση των 49 υπό εξέταση προϊόντων παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα. Για τα εν λόγω 49 προϊόντα, τα έκδοχα που αναφέρονται είναι βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη (σε συγκεντρώσεις που διαφέρουν ελαφρώς μεταξύ των προϊόντων), καθώς και μικρές συγκεντρώσεις διαφορετικών ρυθμιστών pH. Στη συγκεκριμένη ομάδα των 49 προϊόντων, τα περισσότερα προϊόντα περιέχουν ως δραστική ουσία βάση τυλοσίνης, ενώ μόλις πέντε προϊόντα περιέχουν τρυγική τυλοσίνη. Οι χημικές μορφές της δραστικής ουσίας, σε μορφή βάσης ή τρυγικής τυλοσίνης, θεωρούνται ότι έχουν παρόμοια συμπεριφορά (FAO, 2006²), η δε τυλοσίνη είναι μια ασθενής βάση με pK_a 7,73, αναμένεται δε να ιοντιστεί και να σχηματίσει υπό φυσιολογικές συνθήκες άλατα (ήτοι pH 7,4). Κατά συνέπεια, η χημική μορφή δεν θεωρείται ότι επηρεάζει την απορρόφηση καταλοίπων από τους ιστούς (περιλαμβανομένου του σημείου της ένεσης). Οι διαφορές στις συγκεντρώσεις βενζυλικής αλκοόλης, προπυλενογλυκόλης και στους ρυθμιστές pH θεωρείται επίσης ότι δεν έχουν αντίκτυπο στην απορρόφηση των καταλοίπων από τους ιστούς και το σημείο της ένεσης.

Σε ένα προϊόν (Tilocen) χρησιμοποιήθηκε πολυαιθυλενογλυκόλη 400 ως διαλύτης αντί της προπυλενογλυκόλης. Παρότι οι ελάχιστες διαφορές στις συγκεντρώσεις των ίδιων εκδόχων θεωρείται ότι δεν έχουν αντίκτυπο στη μείωση των καταλοίπων, οι διαφορετικοί διαλύτες μπορεί να επηρεάζουν το ιξώδες των σκευασμάτων, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να επηρεάζει την απορρόφηση. Πράγματι, τα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν ότι ο ρυθμός απορρόφησης από το σημείο της ένεσης είναι αντιστρόφως ανάλογος του ιξώδους του προϊόντος, ήτοι όσο υψηλότερο το ιξώδες τόσο πιο χαμηλός ο ρυθμός απορρόφησης (Kakemi *et al.*, 1972³). Δεδομένου ότι το ιξώδες της προπυλενογλυκόλης και της πολυαιθυλενογλυκόλης 400 διαφέρουν, δεν μπορεί να αποκλειστεί σημαντική επίδραση στην απορρόφηση και στη μείωση καταλοίπων και, συνεπώς, στους χρόνους αναμονής που απαιτούνται για τα ενέσιμα διαλύματα τυλοσίνης με τα εν λόγω διαφορετικά έκδοχα.

Μείωση καταλοίπων σε κρέας και εδώδιμους ιστούς προβάτων

Δύο εκ των ενδιαφερόμενων κατόχων άδειας κυκλοφορίας υπέβαλαν δύο μελέτες μείωσης καταλοίπων. Τα αποτελέσματα μίας εκ των μελετών δεν μπορούσαν να αξιοποιηθούν, καθώς δεν υπήρχαν δεδομένα από τις συγκεντρώσεις καταλοίπων στο σημείο της ένεσης. Η άλλη μελέτη που υποβλήθηκε ήταν μια μελέτη καταλοίπων του ενέσιμου διαλύματος τυλοσίνης για ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής. Η συγκεκριμένη μελέτη

² Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. (2006). *Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 66th Meeting 2006* (Vol. 2). Food & Agriculture Org.

³ Kakemi, K., Sezaki, H., Okumura, K., Kobayashi, H., & Furusawa, S. (1972). Absorption of Drugs from the Skeletal Muscle of the Rats.(3). Effect of Watersoluble Adjuvants and Vehicles on the Intramuscular Absorption. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(3), 443-451.

διενεργήθηκε με το προϊόν Tylosin/Anafasis, το οποίο περιέχει ως έκδοχα βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη. Από τη συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι ο καθοριστικός ιστός για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής είναι το σημείο της ένεσης. Τα δεδομένα από τη συγκεκριμένη μελέτη δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για την παρέκταση του χρόνου αναμονής στο μοναδικό προϊόν που περιέχει το έκδοχο πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (Tilocen, κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε), καθώς οι διαφορές μεταξύ της απορρόφησης των καταλοίπων των δύο συγκεκριμένων προϊόντων από το σημείο της ένεσης (λόγω του διαφορετικού ιξώδους των προϊόντων με διαφορετικά έκδοχα) δεν μπορούν να αποκλειστούν, όπως αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο.

Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης καταλοίπων χρησιμοποιήθηκαν για την τεκμηρίωση του χρόνου αναμονής των υπολοίπων 49 εκ των 50 υπό εξέταση προϊόντων, ήτοι για το σύνολο των προϊόντων που θεωρείται ότι είναι ποιοτικά συγκρίσιμα σε ό,τι αφορά τα έκδοχα.

Η μελέτη καταλοίπων διενεργήθηκε σε πρόβατα με τη χορήγηση δόσης 10 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε 12 ώρες επί 3 διαδοχικές ημέρες. Οι συγκεντρώσεις τυλοσίνης σε ιστούς (μυς, λίπος, ήπαρ, νεφροί και σημείο ένεσης) μετρήθηκαν τις ημέρες 3, 7, 10 και 21 μετά τη χορήγηση θεραπείας, με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης. Η συνιστώμενη θεραπεία και δόση του Tylosin/Anafasis είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους για 3-5 ημέρες, παρότι τα περισσότερα προϊόντα συνιστώνται μόνο για 3 ημέρες θεραπείας. Καθώς τα ζώα στη μελέτη έλαβαν θεραπεία δύο φορές την ημέρα, σε αντίθεση με άπαξ ημερησίως που συνιστάται συνήθως, ο σχεδιασμός της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί ότι εκπροσωπεί το χειρίστο πιθανό σενάριο. Σε αυτήν τη μελέτη, ωστόσο, διαπιστώθηκαν πρόσθετες ελλείψεις, όπως το ότι ο αριθμός των υπό θεραπεία ζώων ($n=3$) ήταν μικρότερος από τον αριθμό που απαιτείται από την κατευθυντήρια γραμμή 48⁴ της VICH, ότι τα ζώα ήταν πολύ νεαρά (με μέσο σωματικό βάρος 12 kg) και, επίσης, ότι η δειγματοληψία στο σημείο της ένεσης δεν περιλάμβανε δείγμα από τον εξωτερικό δακτύλιο.

Μετά την ανάλυση των δεδομένων καταλοίπων στο σημείο της ένεσης με τη χρήση του προτεινόμενου στατιστικού λογισμικού του EMA (WT 1.4), διαπιστώθηκε ότι δεν πληρούνται όλες οι στατιστικές απαιτήσεις (για παράδειγμα το F-test). Ως εκ τούτου, η επιτροπή χρησιμοποίησε την «εναλλακτική» μέθοδο προσδιορισμού του χρόνου αναμονής, σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα της CVMP σχετικά με την προσέγγιση της εναρμόνισης των χρόνων αναμονής (EMEA/CVMP/036/95)⁵. Την ημέρα 21 μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης, οι συγκεντρώσεις καταλοίπων σε όλα τα δείγματα από το σημείο της ένεσης ήταν κάτω από το καθορισμένο ανώτατο όριο καταλοίπων (ΑΟΚ) των 100 µg/kg για την τυλοσίνη στο κρέας των προβάτων. Ένας πρόσθετος παράγοντας ασφαλείας της τάξης του 30% κρίθηκε απαραίτητος, λαμβανομένου υπόψη του περιορισμένου αριθμού των ζώων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ($n=3$), του βάρους τους (μέσο σωματικό βάρος 12 kg) και, συνεπώς, του μικρού όγκου ένεσης που απαιτήθηκε για τη θεραπεία των εν λόγω τριών αμνών (0,6 ml), σε συνδυασμό με την έλλειψη ανάλυσης δειγμάτων από τον δακτύλιο του σημείου ένεσης, με αποτέλεσμα ο χρόνος αναμονής να διαμορφωθεί σε 28 ημέρες.

Όπως επισημαίνεται, το συγκεκριμένο προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικα πρόβατα, τα δε ενήλικα πρόβατα χρειάζονται θεραπεία με μεγαλύτερο όγκο ένεσης. Καθώς ο χρόνος αναμονής καθορίστηκε λαμβάνοντας υπόψη τη διατήρηση των καταλοίπων στα σημεία ένεσης και, άρα, ένας μεγαλύτερος όγκος ένεσης μπορεί να συνεπάγεται υψηλότερα τοπικά κατάλοιπα στα σημεία ένεσης, για τα ενήλικα πρόβατα που λαμβάνουν θεραπεία με τυλοσίνη ενδομυϊκά μπορεί να απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος αναμονής. Εκτιμώντας ότι, σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα, οι μελέτες μείωσης καταλοίπων

⁴ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

⁵ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMEA/CVMP/036/95) - [link](#)

πρέπει να διενεργούνται σε ζώα αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού-στόχου, δεν ήταν εφικτό να ληφθούν τέτοια δεδομένα στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Κατά συνέπεια, προς αντιστάθμιση της έλλειψης δεδομένων για ενήλικα πρόβατα, ο όγκος ένεσης θα μπορούσε να περιοριστεί στον όγκο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη καταλοίπων του Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Ωστόσο, καθώς ο περιορισμός του όγκου ένεσης θα απαιτούσε τη χορήγηση ενέσεων σε ενήλικα ζώα 8 έως 10 φορές για κάθε θεραπευτική δόση, κάτι τέτοιο δεν κρίνεται κατάλληλο τόσο για πρακτικούς λόγους όσο και για λόγους ευημερίας των ζώων.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα καταλοίπων προκύπτει ότι η θεραπεία ενός προβάτου 50 kg απαιτεί όγκο ένεσης 2,5 ml. Αυτό αντιστοιχεί σε τετραπλάσια εναπόθεση τυλοσίνης στο σημείο της ένεσης από αυτήν που χρησιμοποιήθηκε στη διαθέσιμη μελέτη καταλοίπων με τη δόση των 0,6 ml. Η διάρκεια της ημίσειας ζωής ($T_{1/2}$) των περίπου δύο ημερών για την απορρόφηση από το σημείο της ένεσης προσδιορίστηκε από τη διαθέσιμη μελέτη καταλοίπων. Θεωρητικά, εάν ένας μεγαλύτερος όγκος του ενέσιμου διαλύματος είχε τον ίδιο ρυθμό απορρόφησης με τον τεκμηριωμένο για τον όγκο της δόσης των 0,6 ml, τότε ο χρόνος αναμονής θα έπρεπε να παραταθεί κατά περίπου 5 ημέρες, ήτοι συνολικά 33 ημέρες (όπως προκύπτει από τις 21 ημέρες, συν ένα διάστημα ασφάλειας 30% και τις 5 πρόσθετες ημέρες). Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί ότι ο ρυθμός απορρόφησης από το σημείο της ένεσης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (π.χ. τον όγκο της ένεσης, τα έκδοχα, τη λιποφιλία της δραστικής ουσίας) και, ελλείψει συγκεκριμένων δεδομένων καταλοίπων, η επίδραση της αύξησης του όγκου της ένεσης/σημείο ένεσης στον ρυθμό απορρόφησης είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί.

Επισημαίνεται ότι για πολλά από τα προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας, περιλαμβανομένου του γενόσημου προϊόντος Tylovectin και του προϊόντος αναφοράς Tylan 200 ως εγκεκριμένου στη Γαλλία, ο χρόνος αναμονής για το κρέας προβάτων είναι 42 ημέρες. Θεωρητικά, ο χρόνος αναμονής των 42 ημερών αντιστοιχεί σε μείωση του ποσοστού αποδέσμευσης μεγαλύτερου από 250%. Εκτιμώντας ότι οι εν λόγω θεωρητικοί υπολογισμοί δεν τεκμηριώνονται από επιστημονικά δεδομένα, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι ο χρόνος αναμονής των 42 ημερών διασφαλίζει ότι οι καταναλωτές δεν θα εκτεθούν σε ανησυχητικά επίπεδα καταλοίπων, εάν ο όγκος της ένεσης περιοριστεί σε 2,5 ml ανά σημείο ένεσης.

Κατά συνέπεια, και λαμβανομένων υπόψη των περιορισμένων δεδομένων και των προαναφερθεισών ανησυχιών, η επιτροπή έκρινε ότι η εναρμόνιση των χρόνων αναμονής των 49 εκ των 50 υπό εξέταση προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, σε χρόνο αναμονής 42 ημερών για το κρέας και τους εδωδιμους ιστούς προβάτων, θα αποτελούσε μια συντηρητική προσέγγιση για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών (ήτοι τη διασφάλιση ότι τα κατάλοιπα τυλοσίνης στο σημείο της ένεσης είναι χαμηλότερα από τα καθορισθέντα ΑΟΚ στο κρέας (100 µg/kg)).

Για τα πρόβατα βάρους άνω των 50 kg, η CVMP εισηγείται την κατανομή της δόσης σε δύο σημεία ένεσης.

Μείωση καταλοίπων στο γάλα προβάτων

Δεν υποβλήθηκαν αποκλειστικές μελέτες μείωσης καταλοίπων σε θηλυκά πρόβατα. Ωστόσο, υποβλήθηκαν στην CVMP δύο δημοσιευμένες μελέτες. Η πρώτη μελέτη διενεργήθηκε με 50 mg/ml τυλοσίνης (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Τσεχική Δημοκρατία)⁶. Στη συγκεκριμένη μελέτη, επτά θηλυκά πρόβατα (Slovak merino) έλαβαν ενδομυϊκή θεραπεία με βάση τυλοσίνης 50 mg ανά ml σε δόση των 100 mg ανά 10 kg σωματικού βάρους, επί πέντε διαδοχικές ημέρες. Τα δείγματα γάλακτος αναλύθηκαν με τη χρήση μεθόδου υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης με εξαγωγή στερεάς φάσης. Κατάλοιπα τυλοσίνης ανιχνεύθηκαν στο γάλα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ήταν δε

⁶ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

χαμηλότερα από τα καθορισμένα ΑΟΚ τυλοσίνης στο γάλα βοοειδών (50 µg/kg) 36 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν 48 ώρες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας.

Μια δεύτερη μελέτη διενεργήθηκε σε θηλυκά πρόβατα Najdi με τη χορήγηση 200 mg/ml τυλοσίνης (Tylosin 200)⁷. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κινητικής, καθώς και της μείωσης των καταλοίπων τυλοσίνης στο γάλα και στο πλάσμα γαλακτοπαραγωγών θηλυκών προβάτων, μετά από τη χορήγηση εφάπαξ ενδομυϊκής ένεσης τυλοσίνης σε δόση 10 mg/kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, οι πραγματικές συγκεντρώσεις καταλοίπων δεν αναφέρθηκαν και η μελέτη διενεργήθηκε με τη χορήγηση εφάπαξ ένεσης και όχι επαναλαμβανόμενων ενέσεων. Κατά συνέπεια, η επιτροπή απεφάνθη ότι τα δεδομένα έχουν περιορισμένη αξία στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

Παρά τις προαναφερθείσες μελέτες καταλοίπων που υποβλήθηκαν, το γάλα από πρόβατα θεωρείται ήσσονος σημασίας είδος διατροφής, οι δε χρόνοι αναμονής για το γάλα προβάτων μπορούν να παρεκταθούν από τις αντίστοιχες μελέτες για το γάλα αγελάδας, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την ασφάλεια και τις απαιτήσεις δεδομένων καταλοίπων για τα φαρμακευτικά κτηνιατρικά προϊόντα που προορίζονται για ήσσονες χρήσεις ή ελάσσονα είδη (MUMS)/περιορισμένες αγορές (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Η προσέγγιση αυτή προτάθηκε από ορισμένους κατόχους άδειας κυκλοφορίας των υπό εξέταση προϊόντων και υποστηρίζεται από την CVMP.

Επιπλέον, η κοινή επιτροπή εμπειρογνομόνων της υπηρεσίας τροφίμων και γεωργίας και του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας για τα πρόσθετα των τροφίμων (JECFA) στην 66^η συνεδρίασή της επανεξέτασε την τυλοσίνη και συνέκρινε τη μείωση των καταλοίπων τυλοσίνης στο γάλα αγελάδων και προβάτων (JECFA, 2006⁸). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μείωση καταλοίπων τυλοσίνης είναι ταχύτερη στο γάλα θηλυκών προβάτων σε σύγκριση με το γάλα αγελάδας. Δύο ημέρες μετά την τελευταία δόση, η τυλοσίνη δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμη στο γάλα προβάτων. Κατά συνέπεια, τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι η 1:1 παρέκταση του χρόνου αναμονής που ισχύει για το γάλα αγελάδας στο πρόβαιο γάλα είναι τεκμηριωμένη.

Συζήτηση

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής εμπίπτουν 50 προϊόντα. Η σύνθεση των 49 από τα υπό εξέταση προϊόντα παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα. Για τα εν λόγω 49 προϊόντα, ως έκδοχα αναφέρονται η βενζυλική αλκοόλη και η προπυλενογλυκόλη (σε συγκεντρώσεις που διαφέρουν ελαφρώς μεταξύ των προϊόντων), καθώς και μικρές συγκεντρώσεις διάφορων ρυθμιστών pH. Το άλλο προϊόν περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη 400 αντί προπυλενογλυκόλης. Παρότι οι ήσσονος σημασίας διαφορές στις συγκεντρώσεις των ίδιων εκδόχων θεωρείται ότι δεν έχουν αντίκτυπο στη μείωση των καταλοίπων στο σημείο της ένεσης, οι διαφορετικοί διαλύτες μπορεί να επηρεάζουν το ιξώδες των σκευασμάτων και, κατά συνέπεια, να επηρεάζουν την απορρόφηση των καταλοίπων από το σημείο της ένεσης. Δεδομένου ότι το σημείο της ένεσης αποτελεί τον καθοριστικό ιστό για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής, η παρέκταση των δεδομένων καταλοίπων από προϊόντα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη στο προϊόν που περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη 400 δεν μπορεί να τεκμηριωθεί.

Υποβλήθηκε στην CVMP μια μελέτη καταλοίπων με ενέσιμο διάλυμα τυλοσίνης για ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής. Η συγκεκριμένη μελέτη διενεργήθηκε με το προϊόν Tylosin/Anafasis, το οποίο περιέχει ως έκδοχα βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη. Κατά συνέπεια, τα δεδομένα από τη συγκεκριμένη μελέτη δεν μπορούν να παρεκταθούν στο μοναδικό προϊόν που περιέχει ως έκδοχο πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (Tilocen, κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε.), για τον λόγο που αναφέρεται ανωτέρω. Παρά το γεγονός ότι αναφέρθηκαν αρκετές ελλείψεις στην εν λόγω μελέτη (συγκεκριμένα, ο αριθμός των υπό θεραπεία ζώων (n=3) ήταν μικρότερος από τον αριθμό που απαιτείται στην

⁷ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

⁸ http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf

κατευθυντήρια γραμμή GL 48 της VICH, τα ζώα ήταν πολύ νεαρά (με μέσο σωματικό βάρος 12 kg) και, επίσης, η δειγματοληψία στο σημείο της ένεσης δεν περιλάμβανε δείγμα από τον εξωτερικό δακτύλιο], τα αποτελέσματα της μελέτης καταλοίπων έδειξαν ότι το σημείο της ένεσης αποτελεί τον καθοριστικό ιστό για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής και έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής σε 49 από τα 50 υπό εξέταση προϊόντα.

Την ημέρα 21 μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης, όλες οι συγκεντρώσεις καταλοίπων στο σημείο της ένεσης ήταν κάτω από τα καθορισθέντα ΑΟΚ τυλοσίνης στο κρέας προβάτων, ήτοι 100 µg/kg. Ωστόσο, για τη διευθέτηση ορισμένων ανεπαρκειών στα δεδομένα, κρίθηκε απαραίτητη η προσθήκη παράγοντα ασφαλείας της τάξης του 30%, με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση χρόνου αναμονής 28 ημερών. Επίσης, καθώς το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικα πρόβατα, και ως εκ τούτου να απαιτούνται ενδεχομένως μεγαλύτεροι όγκοι ένεσης, υπολογίστηκε θεωρητικά ότι η αύξηση του χρόνου αναμονής κατά πέντε ημέρες (ήτοι συνολικά 33 ημέρες) αρκεί για την απορρόφηση του αυξημένου όγκου που απαιτεί η θεραπεία προβάτων με βάρος έως 50 kg, με μέγιστο όγκο της ένεσης τα 2,5 ml. Ωστόσο, ο ρυθμός απορρόφησης από το σημείο της ένεσης εξαρτάται από ένα σύνολο παραγόντων, ελλείψει όμως συγκεκριμένων δεδομένων καταλοίπων, η επίδραση της αύξησης του όγκου της ένεσης/σημείο ένεσης στον ρυθμό απορρόφησης είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί.

Επισημαίνεται ότι ο χρόνος αναμονής των 42 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς έχει καθορισθεί επί του παρόντος για αρκετά από τα προϊόντα που εμπίπτουν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Η επιτροπή έκρινε ότι η εναρμόνιση των χρόνων αναμονής των 49 υπό εξέταση προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, σε 42 ημέρες για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς προβάτων, θα αποτελούσε μια συντηρητική προσέγγιση για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών (ήτοι, για τη διασφάλιση ότι τα κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης είναι χαμηλότερα από τα καθορισθέντα ΑΟΚ τυλοσίνης στο κρέας (100 µg/kg)), καθώς ο χρόνος αναμονής των 42 ημερών αντιστοιχεί σε μείωση του ποσοστού αποδέσμευσης μεγαλύτερη από 250% και διασφαλίζει την ασφάλεια των καταναλωτών όταν ο όγκος ένεσης περιορίζεται σε 2,5 ml ανά σημείο ένεσης. Ωστόσο, για τα πρόβατα βάρους άνω των 50 kg, η CVMP συνιστά την κατανομή της δόσης σε δύο σημεία ένεσης (μέγιστος όγκος ένεσης ανά σημείο 2,5 ml).

Σε ό,τι αφορά τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής για το γάλα προβάτων, δεν υποβλήθηκαν αποκλειστικές μελέτες μείωσης καταλοίπων σε θηλυκά πρόβατα. Ωστόσο, στην CVMP υποβλήθηκαν δύο δημοσιευμένες μελέτες^{9,10}. Από τις εν λόγω δημοσιευμένες μελέτες, η μία δεν παρείχε δεδομένα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Η άλλη δημοσιευμένη μελέτη έδειξε ότι τα κατάλοιπα στο γάλα προβάτων ήταν χαμηλότερα από τα ΑΟΚ τυλοσίνης στο γάλα βοοειδών (50 µg/kg), 36 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν 48 ώρες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας.

Παρόλα αυτά, το πρόβειο γάλα θεωρείται ήσσονος σημασίας είδος διατροφής, οι δε χρόνοι αναμονής για το γάλα προβάτων μπορούν να παρεκταθούν από τις αντίστοιχες μελέτες για το γάλα αγελάδας σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την ασφάλεια και τις απαιτήσεις δεδομένων καταλοίπων των φαρμακευτικών κτηνιατρικών προϊόντων που προορίζονται για ήσσονες χρήσεις ή ελάσσονα είδη (MUMS)/περιορισμένες αγορές (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Το προϊόν αναφοράς Tylan 200 έχει χρόνο αναμονής 108 ώρες για το γάλα προβάτων, δηλαδή τον ίδιο χρόνο αναμονής για το γάλα βοοειδών που ισχύει στα περισσότερα κράτη μέλη. Κατά συνέπεια, η CVMP προτείνει την εναρμόνιση του χρόνου αναμονής για το γάλα στα υπό εξέταση προϊόντα σε 108 ώρες, σύμφωνα με την προσέγγιση που αναφέρεται στην προαναφερόμενη κατευθυντήρια γραμμή.

⁹ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

¹⁰ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η CVMP κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τυλοσίνη, υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα και να εισηγηθεί χρόνους αναμονής για το κρέας, τους εδώδιμους ιστούς και το γάλα από πρόβατα που έλαβαν θεραπεία.

Αξιολόγηση οφέλους

Αν και στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν αξιολογήθηκε ειδικά η αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση προϊόντων στα πρόβατα, τα υπό αξιολόγηση προϊόντα θεωρούνται αποτελεσματικά για τη θεραπεία και την πρόληψη παρασιτώσεων, περιλαμβανομένων αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από θετικούς κατά Gram μικροοργανισμούς, καθώς και μαστίτιδας προκαλούμενης από θετικούς κατά Gram μικροοργανισμούς.

Αξιολόγηση κινδύνου

Στην παρούσα διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκαν η ποιότητα, η ασφάλεια των ειδών ζώων, η ασφάλεια των χρηστών και ο περιβαλλοντικός κίνδυνος που ενέχουν τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Διαπιστώθηκε κίνδυνος που συνδέεται με τη διάρκεια των εγκεκριμένων χρόνων αναμονής για τα πρόβατα (κρέας, εδώδιμοι ιστοί και γάλα) οι οποίοι, για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, ενδέχεται να μην επαρκούν για τη μείωση των καταλοίπων τυλοσίνης σε επίπεδα χαμηλότερα από τα εγκεκριμένα ΑΟΚ σε όλους τους εδώδιμους ιστούς έως το πέρας του χρόνου αναμονής, γεγονός που συνεπάγεται κίνδυνο για τους καταναλωτές κρέατος, εδώδιμων ιστών και γάλακτος προβάτων που έχουν λάβει θεραπεία με τα εν λόγω προϊόντα.

Με βάση μια αποκλειστική μελέτη μείωσης καταλοίπων σε ιστούς προβάτων, ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς προβάτων των 42 ημερών θα μπορούσε να ισχύσει για τα 49 υπό εξέταση προϊόντα. Η παρέκταση δεδομένων πραγματοποιήθηκε με βάση τη σύνθεση των εκδόχων των υπό εξέταση προϊόντων.

Σε ό,τι αφορά το γάλα προβάτων, τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η μείωση των καταλοίπων τυλοσίνης στο γάλα προβάτων είναι ταχύτερη από τη μείωση στο γάλα αγελάδας. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με την ασφάλεια και τις απαιτήσεις για τα δεδομένα καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ήσσονες χρήσεις ή ελάσσονα είδη (MUMS)/περιορισμένες αγορές (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), ο χρόνος αναμονής των 108 ωρών για το γάλα βοοειδών έχει επίσης τεκμηριωθεί ως χρόνος αναμονής για το γάλα προβάτων.

Για το προϊόν το οποίο περιέχει ως έκδοχο πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (Tilocen, κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε), δεν υπάρχουν διαθέσιμα κατάλληλα δεδομένα μείωσης καταλοίπων για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής για το κρέας, τους εδώδιμους ιστούς και το γάλα προβάτων.

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών τροφίμων και προϊόντων διατροφής που προέρχονται από ζώα τα οποία έχουν λάβει θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν τυλοσίνη, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει θεσπίσει ΑΟΚ για την τυλοσίνη στους εδώδιμους ιστούς των προβάτων. Για τη μείωση των καταλοίπων τυλοσίνης σε επίπεδα χαμηλότερα από τα ΑΟΚ πρέπει να μεσολαβεί επαρκής χρόνος μεταξύ της θεραπείας και της σφαγής.

Η επιτροπή έκρινε ότι για τα 49 προϊόντα που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη, οι διαφορές στις συγκεντρώσεις δεν συνεπάγονται διαφορετικούς ρυθμούς απορρόφησης από το σημείο της ένεσης. Ωστόσο, καθώς το σημείο της ένεσης αποτελεί τον καθοριστικό ιστό για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής, σε ό,τι αφορά το προϊόν που περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (Tilocen, κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε), και λαμβανομένης υπόψη της επίδρασης του συγκεκριμένου εκδόχου στο ιξώδες του προϊόντος, δεν μπορεί να αποκλειστεί διαφορετικός ρυθμός απορρόφησης των καταλοίπων από το σημείο της ένεσης. Συνεπώς, η παρέκταση δεν είναι αιτιολογημένη.

Ένας από τους ενδιαφερόμενους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο της διαδικασίας υπέβαλε μελέτη μείωσης καταλοίπων η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική και, παρότι προσδιορίστηκαν αρκετές ελλείψεις, τα δεδομένα επέτρεψαν τη διατύπωση σύστασης σχετικά με τον χρόνο αναμονής 42 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς σε 49 από τα 50 υπό εξέταση προϊόντα, ήτοι για τα προϊόντα που περιέχουν 50 mg/ml και 200 mg/ml τυλοσίνης σε μορφή ενέσιμου διαλύματος για ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα, με έκδοχα βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η μείωση καταλοίπων στο γάλα προβάτων είναι ταχύτερη απ' ό,τι στο γάλα αγελάδας. Το γάλα προβάτου θεωρείται ήσσονος σημασίας είδος διατροφής και, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για την ασφάλεια και τις απαιτήσεις δεδομένων καταλοίπων των φαρμακευτικών κτηνιατρικών προϊόντων που προορίζονται για ήσσονες χρήσεις ή ελάσσονα είδη (MUMS)/περιορισμένες αγορές (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), μπορεί να γίνει παρέκταση από το γάλα της αγελάδας στο γάλα προβάτου. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη προσέγγιση, ο χρόνος αναμονής για το γάλα προβάτου μπορεί να καθοριστεί σε 108 ώρες.

Η CVMP έλαβε υπόψη ένα πρόσθετο μέτρο περιορισμού του κινδύνου περιορίζοντας τον μέγιστο όγκο ένεσης σε 2,5 ml για τα πρόβατα με σωματικό βάρος 50 κιλά ή χαμηλότερο. Για τα πρόβατα με σωματικό βάρος άνω των 50 kg, η CVMP εισηγείται τη χορήγηση της δόσης σε δύο σημεία ένεσης.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους της διαδικασίας παραπομπής και τα διαθέσιμα δεδομένα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για τα 49 από τα 50 προϊόντα, ήτοι για τα προϊόντα που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη ως έκδοχα, ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από πρόβατα που έχουν λάβει θεραπεία πρέπει να τροποποιηθεί σε 42 ημέρες, ενώ ο χρόνος αναμονής για το γάλα από πρόβατα που έχουν λάβει θεραπεία πρέπει να τροποποιηθεί σε 108 ώρες για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών.

Για τα εν λόγω 49 υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

Σε ό,τι αφορά το προϊόν Tilocen (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε) το οποίο περιέχει τυλοσίνη σε μορφή ενέσιμου διαλύματος για χρήση σε πρόβατα (είδος-στόχος) και πολυαιθυλενογλυκόλη 400, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του κατάλληλου χρόνου αναμονής που να διασφαλίζει ότι 42 ημέρες μετά τη θεραπεία τα κατάλοιπα είναι χαμηλότερα από τα καθορισθέντα ΑΟΚ τυλοσίνης σε πρόβατα.

Συνεπώς, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Tilocen (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε) που περιέχει τυλοσίνη σε μορφή ενέσιμου διαλύματος για χρήση σε πρόβατα (είδος-στόχος) και πολυαιθυλενογλυκόλη 400 δεν είναι θετική λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων μείωσης καταλοίπων σε πρόβατα για την αιτιολόγηση χρόνου αναμονής 42 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς προβάτων και 108 ωρών για το γάλα προβάτων. Συνεπώς, για το συγκεκριμένο προϊόν, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας διαγράφοντας κάθε αναφορά στα πρόβατα ως είδος-στόχο.

Λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- Από τα υποβληθέντα δεδομένα η σύνθεση των 49 υπό εξέταση προϊόντων παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα. Για τα εν λόγω 49 προϊόντα, τα έκδοχα που αναφέρονται είναι βενζυλική αλκοόλη και προπυλενογλυκόλη, καθώς και μικρές συγκεντρώσεις διάφορων ρυθμιστών pH. Οι διαφορές στις συγκεντρώσεις βενζυλικής αλκοόλης και προπυλενογλυκόλης, καθώς και στους ρυθμιστές pH θεωρείται ότι δεν έχουν αντίκτυπο στην απορρόφηση των καταλοίπων από το σημείο της ένεσης. Για ένα μόνο υπό εξέταση προϊόν (Tilocen, κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε), χρησιμοποιήθηκε διαλύτης προπυλενογλυκόλης 400 αντί προπυλενογλυκόλης. Δεδομένου ότι το ιξώδες της προπυλενογλυκόλης και της πολυαιθυλενογλυκόλης 400 διαφέρουν, δεν μπορεί να αποκλειστεί σημαντική επίδραση στην απορρόφηση και στη μείωση καταλοίπων από το σημείο της ένεσης και, συνεπώς, στους χρόνους αναμονής.
- Διενεργήθηκε μελέτη καταλοίπων με το ενέσιμο διάλυμα τυλοσίνης για ενδομυϊκή χρήση σε πρόβατα, σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, από την οποία τεκμηριώνεται ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς προβάτων για τα 49 από τα υπό εξέταση προϊόντα, ήτοι τα προϊόντα με έκδοχα τη βενζυλική αλκοόλη και την προπυλενογλυκόλη. Ο εν λόγω χρόνος αναμονής κρίθηκε επαρκής και ασφαλής για τους καταναλωτές, εφόσον περιορίζεται ο όγκος ένεσης.
- Δεν υποβλήθηκε καμία κατάλληλη μελέτη μείωσης καταλοίπων τα αποτελέσματα της οποίας να μπορούν να παρεκταθούν στο υπό εξέταση προϊόν Tilocen (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε) το οποίο περιέχει τυλοσίνη σε μορφή ενέσιμου διαλύματος για χρήση σε πρόβατα (ζώα-στόχος) και, ως έκδοχο, πολυαιθυλενογλυκόλη 400.
- Το γάλα από πρόβατα αποτελεί ήσσονος σημασίας είδος διατροφής και οι χρόνοι αναμονής για το γάλα προβάτων μπορούν να παρεκταθούν από τους αντίστοιχους χρόνους για το γάλα αγελάδας. Επιπλέον, τα δημοσιευμένα δεδομένα κατέδειξαν ότι τα κατάλοιπα στο γάλα προβάτων μειώνονται ταχύτερα από ό,τι στο γάλα αγελάδας και δεν ανιχνεύονται 48 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης θεραπείας.
- Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς, καθώς και για το γάλα από πρόβατα που έχουν λάβει θεραπεία πρέπει να τροποποιηθούν για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών σε όλα τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι, εκτός από το Tilocen (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε).
- βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CVMP έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας, τους εδώδιμους ιστούς και το γάλα που προέρχονται από πρόβατα τα οποία έχουν λάβει θεραπεία δεν μπορούν να τεκμηριωθούν για το Tilocen (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Α. Νικολακόπουλος Α.Ε), όπως αναφέρεται στο παράρτημα Ι.

η CVMP εισηγήθηκε μεταβολές στις άδειες κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τυλοσίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα, προκειμένου να τροποποιηθούν οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης, σύμφωνα με τις συνιστώμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος κατά τα οριζόμενα στο παράρτημα ΙΙΙ.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

A. Σε ό,τι αφορά το Tilocen που αναφέρεται στο παράρτημα Ι (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Νικολακόπουλος Α.Ε)

Όλες οι αναφορές στα πρόβατα ως είδος-στόχο θα πρέπει να διαγραφούν από την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

B. Σε ό,τι αφορά όλα τα υπόλοιπα προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για τα πρόβατα με σωματικό βάρος άνω των 50 kg, η ένεση πρέπει να κατανέμεται σε δύο σημεία (μέγιστος όγκος ένεσης ανά σημείο 2,5 ml).

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 42 ημέρες.

Γάλα: 108 ώρες

Επισήμανση

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 42 ημέρες.

Γάλα: 108 ώρες

Φύλλο οδηγιών χρήσης

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για τα πρόβατα με σωματικό βάρος άνω των 50 kg, η ένεση πρέπει να κατανέμεται σε δύο σημεία (μέγιστος όγκος ένεσης ανά σημείο 2,5 ml).

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 42 ημέρες.

Γάλα: 108 ώρες