

Annexe I

Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration, les demandeurs et les titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Belgique	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Belgique	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Belgique	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Belgique	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Belgique	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tylosine base	50 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosine base	50 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Croatie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Croatie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Chypre	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Chypre	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
République tchèque	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
République tchèque	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Finlande	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Finlande	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
France	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tylosine base	250 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Hongrie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Hongrie	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Hongrie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Hongrie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Vetoquinol Ireland Limited First Floor, Segrave House 19-20 Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland	Tylucyl 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Italie	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lettonie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lettonie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lettonie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosine base	50 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Luxembourg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Luxembourg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Luxembourg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Luxembourg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Norvège	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a 03-715 Warsaw Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tylosine base	50mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Portugal	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Portugal	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Portugal	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	JECTYL 200 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e cães	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Portugal	Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fração A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
République slovaque	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République slovaque	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
République slovaque	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Slovénie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Slovénie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELAON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Vetoquinol Especialidades Veterinarias S.A. Carreta de Fuencarral, 24 Edificio Europa I 28108 Madrid Spain	TYLUCYL 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y CERDOS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Suède	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Suède	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Suède	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Porcins	Voie intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la tylosine base (en tant que principe actif unique), présentés sous forme de solutions injectables par voie intramusculaire chez les porcins (voir annexe I)

1. Introduction

La tylosine est un antibiotique macrolide qui est produit par *Streptomyces fradiae*. Elle est principalement active contre les bactéries à Gram-positif et les mycoplasmes. Elle est inefficace contre *Enterobacteriaceae*. La tylosine et ses sels phosphate et tartrate sont utilisés en médecine vétérinaire pour le traitement des affections causées par des organismes sensibles. Elle peut être administrée par voie orale ou parentérale. Les macrolides entrent dans la catégorie des antimicrobiens d'importance critique tant pour la médecine humaine que pour la médecine vétérinaire. Toutefois, la tylosine n'est pas utilisée en médecine humaine.

Des demandes ont été introduites au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir des demandes génériques d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure décentralisée pour deux médicaments vétérinaires, l'État membre de référence étant la France (FR/V/0325/001/DC et FR/V/0326/001/DC). Le produit de référence était Tylan 200, solution injectable, qui a été autorisé dans plusieurs États membres. Au cours des procédures décentralisées, force a été de constater qu'il existe différents temps d'attente approuvés pour les porcins concernant «Tylan 200, solution injectable» dans l'Union européenne, allant de 5 à 46 jours. De plus, il a été observé que, dans certains États membres, le volume d'injection est limité, tandis qu'il ne l'est pas dans d'autres. La posologie des différents produits, administrés par voie intramusculaire pendant 3 à 5 jours, varie également de 10 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. La majorité des produits (124 sur 132) doivent être administrés à une dose de 10 mg/kg de poids corporel par jour. Pour quatre produits, la posologie recommandée est 20 mg/kg de poids corporel par jour, et pour les quatre produits restants, elle est de 10 mg/kg de poids corporel deux fois par jour.

La France a estimé nécessaire de saisir le CVMP afin de protéger la sécurité des consommateurs dans l'Union, et elle a demandé au comité d'examiner l'ensemble des données disponibles sur la déplétion des résidus et de recommander un temps d'attente pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine base (en tant que principe actif unique) présentés sous forme de solutions injectables par voie intramusculaire chez les porcins.

2. Discussion des données disponibles

Composition qualitative et quantitative

Des informations ont été reçues concernant la composition des produits concernés (n = 132). Pour 127 produits, la concentration de tylosine est de 200 mg de tylosine base/ml. Pour quatre produits, la concentration est de 50 mg de tylosine base/ml, et pour un produit, elle est de 250 mg de tylosine base/ml.

Indépendamment de la concentration de tylosine, tous les produits concernés présentent une formulation très similaire. Toutes les formulations contiennent du propylène glycol et de l'eau comme excipients principaux et de l'alcool benzylique et/ou de l'éthanol comme conservateurs, présents dans le produit à de très faibles concentrations. Le propylène glycol est présent à différentes concentrations, mais dans une plage qui ne devrait pas avoir d'impact significatif sur la viscosité du produit et, par conséquent, sur l'absorption du principe actif. Malgré la concentration du propylène glycol ou du type

de conservateur, tous les produits ont un pH cible similaire et la densité des produits est très proche de celle de l'eau. Par conséquent, on s'attend à ce que toutes les formulations aient le même comportement en ce qui concerne leur absorption au site d'injection.

Déplétion des résidus dans la viande et les abats porcins

On dispose de sept études sur les résidus menées sur les porcins à qui l'on a administré une solution injectable de tylosine par voie intramusculaire. Six études ont été menées avec Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml ou Tilosina 200 mg/ml. En ce qui concerne une étude, la formulation du produit utilisé est inconnue.

Deux études de déplétion des résidus conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) étaient disponibles. L'une des études a été menée en 1990 avec le produit Tylan 200 mg/ml, solution injectable. Le poids corporel des porcins traités était compris entre 19 et 26 kg. Des groupes de 6 animaux étaient traités par une dose de 10 mg/kg de poids corporel une fois par jour pendant 5 jours, avec un volume maximum d'injection de 1,3 ml. Les animaux ont été abattus 6 heures après le traitement et aux jours 3, 7, 14 et 28 après le traitement. Les reins, le foie, la peau et la graisse, les muscles et le site d'injection (noyau de 200 g) ont été analysés au moyen d'une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV afin de détecter des résidus de tylosine, avec une limite de quantification de 50 µg/kg [c.-à-d. la moitié de la valeur de la limite maximale de résidus (LMR) qui est de 100 µg/kg]. Au bout de 3 jours, la tylosine n'a été détectée qu'au site d'injection. Sept jours après la dernière injection, les résidus présents dans tous les échantillons prélevés au site d'injection étaient inférieurs à la LMR. Cette étude révèle que le temps d'attente pouvant être établi pour une posologie de 10 mg/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours consécutifs, et calculé sur la base de la méthode «alternative» de détermination du temps d'attente, conformément à la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMA/CVMP/036/95)¹, avec une marge de sécurité de 30 %, est de 10 jours. Le volume maximum de l'injection testé dans cette étude (1,3 ml) est, cependant, plus faible que le volume recommandé du fait que les animaux de l'étude sont légers (la ligne directrice VICH GL 48 recommande que les porcins pèsent entre 40 et 80 kg). Par conséquent, si l'on devait extrapoler cela à des porcins plus gros (porcs ou truies d'engraissement), il conviendrait de diviser la dose totale, ce qui nécessiterait des injections multiples, option considérée comme non réalisable. On considère alors que cette étude ne peut pas être utilisée pour déterminer un temps d'attente pour les porcins au regard des produits concernés dans cette procédure de saisine.

L'autre étude de déplétion des résidus conforme aux BPL a été menée en 2010 avec le produit Tisergen 200 mg/ml. L'étude s'est déroulée dans l'ensemble conformément aux normes en vigueur. Cependant, le poids de certains des échantillons prélevés au site d'injection sur des porcins traités étaient inférieurs aux poids recommandés par la ligne directrice du CVMP, à savoir 500 g ± 20 % pour l'échantillon de base et 300 g ± 20 % (EMA/CVMP/542/03)², et devaient être compris entre 366 et 440 g (échantillon de base), et entre 215 et 288 g (zone entourant l'échantillon prélevé au site d'injection). Le pH du produit testé (extrait du certificat d'analyse) était légèrement plus acide que celui de Tisergen 200 indiqué dans les spécifications du produit fini, mais la faible variation du pH était considérée par le CVMP comme n'ayant aucune incidence sur les résultats obtenus concernant la déplétion des résidus. Le poids corporel des porcins utilisés aux fins de l'étude était compris entre 45,08 et 54,56 kg (conformément à la recommandation de la ligne directrice VICH GL 48). Des groupes de 6 animaux ont été traités par une dose de 20 mg/kg de poids corporel une fois par jour pendant 5 jours, avec un volume maximal d'injection de 5,5 ml. Les animaux ont été abattus aux

¹ Note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMA/CVMP/036/95) - [lien](#)

² Ligne directrice du CVMP concernant les résidus au site d'injection (EMA/CVMP/542/03-FINAL) - [lien](#)

jours 7, 12, 17, 22 et 27 après le traitement. Les reins, le foie, la peau et la graisse, les muscles et le site d'injection (noyau et zone environnante) ont été analysés au moyen d'une méthode validée de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV afin de détecter de la tylosine A, résidu marqueur, avec une limite de quantification de 50 µg/kg [la moitié de la valeur de la limite maximale de résidus (LMR)]. Les niveaux quantifiables de tylosine A ont été mesurés uniquement dans des échantillons provenant des deux premières sessions d'abattage (aux jours 7 et 12 après le traitement). Les concentrations de tylosine A étaient inférieures à la LMR (100 µg/kg) dans les muscles, le foie, les reins, la peau et la graisse à tous les moments de l'analyse. Au site d'injection, les concentrations de tylosine A étaient supérieures à la limite de quantification dans 5 échantillons sur 6, et supérieures à la LMR chez deux animaux sur 6 au jour 7 après le traitement. Au jour 12 après le traitement, seul un échantillon était supérieur à la limite de quantification. Par conséquent, le temps d'attente qui peut être tiré des données de cette étude, sur la base d'une posologie de 20 mg/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours consécutifs, et au moyen de la méthode «alternative» avec une marge de sécurité de 30 % (en tenant compte de l'échantillon supérieur à la LOQ au jour 12), est de 16 jours avec un volume d'injection limité de 5 ml.

Une troisième étude, non conforme aux BPL, a été menée en 1992 avec le produit Bilosin 200 mg/kg, solution injectable. La conception de cette étude ne satisfait pas aux normes en vigueur. Le poids corporel des porcins utilisés aux fins de cette étude est compris entre 64 et 77 kg. Des groupes de 4 animaux ont été traités par une dose de 5 ml de produit par animal, c.-à-d. 12,5-15,6 mg/kg toutes les 12 heures pendant 3 jours, puis abattus aux jours 7, 14 et 21 après le traitement. Les reins, le foie, les muscles et le site d'injection ont été analysés au moyen d'une méthode microbiologique partiellement validée pour la tylosine, avec un seuil de détection de 200 µg/kg (c.-à-d. deux fois la LMR). Toutes les concentrations de tylosine dans les muscles et les reins étaient inférieures au seuil de détection à tous les moments de l'analyse. Au site d'injection, les concentrations de tylosine étaient supérieures au seuil de détection et à la LMR chez deux animaux au jour 7 après le traitement, puis sont passées sous le seuil de détection aux jours 14 et 21. Les concentrations de tylosine dans le foie étaient supérieures au seuil de détection et à la LMR chez tous les animaux 7 jours après le traitement, et chez trois animaux au jour 14 après le traitement (entre 210 et 320 µg/kg), puis sont passées sous le seuil de détection au jour 21. Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter, car il est impossible d'estimer la proportion de la concentration de tylosine détectée avec cette méthode qui est de la tylosine A (le résidu marqueur pour la LMR étant la tylosine A). Le métabolisme dans le foie est important et il est probable que la proportion de tylosine A diminue en comparaison avec celle du produit initial. Par exemple, les données sur les veaux montrent que, 4 heures après une administration par voie intramusculaire, la tylosine A représente respectivement 36,7 %, 31 % et 70 % des résidus microbiologiques présents dans les reins, le foie et les muscles. Cependant, il n'existe pas d'informations sur l'injection (EMA, 1997)³. Le CVMP considère qu'aucun temps d'attente fiable ne peut être établi à partir de cette étude, en raison des lacunes susmentionnées, mais surtout en raison de l'utilisation de la méthode microbiologique pour détecter les résidus de tylosine et du seuil de détection élevé associé qui est supérieur à la LMR.

Deux études sur les résidus non conformes aux BPL ont été menées sur les porcins en 1993, avec le produit Bilosin 200 mg/ml, solution injectable. La conception de ces études ne satisfait pas aux normes en vigueur. Le poids corporel des porcins utilisés aux fins de cette étude était compris entre 63,50 et 82,55 kg. Des groupes de 4 animaux ont été traités par une dose de 5 ml de produit par animal, c.-à-d. 12,1 à 15,7 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours, et ont été abattus aux jours 21, 28 et 35 après le traitement. Les reins, le foie, la graisse, la peau, les muscles et le site d'injection (aucune information n'est disponible sur l'échantillon prélevé au site d'injection) ont été analysés au moyen

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tylosin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

d'une méthode microbiologique partiellement validée pour détecter de la tylosine, avec une limite de quantification de 100 µg/kg (c.-à-d. égale à la LMR). Toutes les concentrations de tylosine dans les muscles, la graisse, la peau et les reins, et au site d'injection, étaient inférieures à la limite de quantification (100 µg/kg) aux jours 21, 28 et 35. Les concentrations de tylosine dans le foie étaient supérieures à la LMR aux jours 21 et 28 après la dernière dose, puis sont passées sous la LMR au jour 35. Comme dans l'étude précédente, les résultats de ces deux études non conformes aux BPL sont difficiles à interpréter et à utiliser afin d'établir des temps d'attente, d'autant plus que cette méthode ne permet pas d'estimer quelle proportion de la concentration de tylosine détectée avec cette méthode microbiologique correspond à la tylosine A. Par conséquent, le CVMP considère qu'un temps d'attente fiable ne peut pas être établi à partir de cette étude en raison de ses nombreuses lacunes (notamment l'utilisation de la méthode microbiologique).

Une étude supplémentaire examinée par les pairs menée par Prats *et al.* 2002⁴ avec Tilosina 200 mg/ml était disponible. La publication ne contient aucune information sur le statut des BPL de l'étude et la conception de l'étude n'est pas conforme aux normes en vigueur. Le poids corporel des porcs était compris entre 28 et 32 kg. Des groupes de 4 animaux ont été traités par une dose de 10 mg/kg de poids corporel une fois par jour pendant 5 jours, puis abattus aux jours 3, 7, 10 et 14 après le traitement. Les reins, le foie, la peau et la graisse, les muscles et le site d'injection (noyau de 250 g) ont été analysés au moyen d'une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV afin de détecter de la tylosine A, résidu marqueur, avec une limite de quantification de 50 µg/kg. Aux jours 10 et 14 après le traitement, tous les échantillons étaient inférieurs à la limite de quantification. Les concentrations de tylosine A dans le foie étaient inférieures à la LMR (100 µg/kg) à tous les moments de l'analyse. Un échantillon prélevé dans les muscles était égal à la LMR au jour 7 après le traitement. Un échantillon prélevé dans les reins, la peau et la graisse était supérieur à la LMR aux jours 3 et 7 après le traitement. Au site d'injection, les concentrations de tylosine A étaient supérieures à la LMR dans l'ensemble des échantillons aux jours 3 et 7 après l'administration de la dernière dose. Le volume maximal d'injection a été estimé à moins de 1,6 ml, compte tenu du poids des animaux testés. Le temps d'attente qui peut être tiré de cet ensemble de données, basé sur la méthode alternative avec une marge de sécurité de 30 %, et avec une dose de 10 mg/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours consécutifs, est de 13 jours avec un volume d'injection limité à 1,6 ml. Par conséquent, si l'on devait extrapoler cela à des porcs plus gros (porcs ou truies d'engraissement), il conviendrait de diviser la dose totale, ce qui nécessiterait des injections multiples, option considérée comme non réalisable. Pour cette raison, on considère que cette étude ne peut pas être utilisée pour déterminer un temps d'attente pour les porcs au regard des produits concernés dans cette procédure de saisine.

Une autre étude sur les résidus examinée par les pairs (Moats *et al.* 1985⁵) a été menée sur des porcs avec un produit à base de tylosine pour lequel aucune information sur la formulation n'est disponible. La conception de cette étude ne satisfait pas aux normes en vigueur. Le poids corporel des porcs traités était compris entre 80 et 110 kg. Des groupes de 3 animaux ont été traités par une dose unique de 8,8 mg de tylosine par kg de poids corporel, et ont été abattus 4 heures, aux jours 1, 2, 4 et 8, après le traitement. Les reins, le foie, les muscles et le site d'injection (absence d'informations sur l'échantillon prélevé sur le site d'injection) ont été analysés deux mois après l'expérience (absence d'informations sur les conditions de conservation et la stabilité de la tylosine), au moyen d'une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV afin de détecter de la tylosine, avec un seuil de détection inférieur à 100 µg/kg, ainsi qu'au moyen d'une méthode microbiologique, afin de détecter de la tylosine, avec un seuil de détection

⁴ Prats C., El Korchi G., Francesch R., Arboix M. and Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323-325.

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., and Steele, N. C. (1985), J. Assoc. Off. Anal. Chem., Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. 68, 413.

avoisinant 500 µg/kg et pour lequel aucune donnée de validation n'est disponible. Les concentrations de tylosine dans les muscles, le foie et les reins n'ont pas été détectées 24 heures après le traitement par l'une ou l'autre méthode d'analyse. Les concentrations de tylosine au site d'injection n'ont pas été détectées 48 heures après le traitement par l'une ou l'autre méthode. Compte tenu du nombre de lacunes identifiées, le CVMP n'a pas pu déduire un temps d'attente de cette étude. Il convient toutefois de noter que, par rapport aux autres études signalées, ce n'est qu'après 48 heures après le traitement que tous les résidus sont inférieurs à la LMR. Cependant, en l'absence d'informations sur la stabilité des prélèvements pendant leur durée de stockage, ce résultat est fortement discutable.

Le résumé d'une étude complémentaire sur les résidus réalisée avec Tylan 200 figure dans l'un des rapports du Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires) (1991)⁶. Cette étude a été soumise avec la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché de Tylan 200 en France. La conception de cette étude ne satisfait pas aux normes en vigueur. Le poids corporel des porcs traités était d'environ 120 kg. Des groupes de 3 animaux ont été traités par une dose de 8,8 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours avec un volume maximum d'injection de 5 ml, puis abattus aux jours 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 et 35 après le traitement. Les reins, le foie et le site d'injection (noyau: 100-110 g) ont été analysés au moyen d'une méthode microbiologique pour détecter de la tylosine, avec une limite de quantification de 100 µg/kg, égale à la LMR et pour laquelle aucune donnée de validation n'est disponible. Les résidus ont persisté le plus longtemps au site d'injection, et ils demeuraient supérieurs à la LMR au jour 21 après le traitement pour un animal sur 3. Au jour 28 après le traitement, les résidus dans les échantillons prélevés au site d'injection étaient passés sous la limite de quantification de 100 µg/kg. Il convient de noter que les résidus dans tous les autres tissus prélevés (reins et foie) étaient inférieurs aux LMR respectives 14 jours après le traitement. Aucune conclusion n'a pu être tirée sur la base de cette étude en raison de la très mauvaise qualité des rapports et du fait qu'elle était basée sur une méthode microbiologique qui ne permet pas d'estimer quelle proportion de la concentration de tylosine détectée correspond à la tylosine A.

Discussion

132 produits entrent dans le champ d'application de la présente procédure de saisine. La formulation de tous les produits concernés est très similaire, avec des différences mineures concernant les concentrations des excipients utilisés et du principe actif, la tylosine. On a considéré que des différences mineures sur les concentrations des mêmes excipients n'avaient pas d'impact sur la déplétion des résidus au site d'injection. Étant donné la similitude des formulations de tous les produits concernés par la saisine, et compte tenu du fait que des différences mineures dans les concentrations de tylosine et d'excipients n'affecteront pas la déplétion des résidus dans les tissus porcins, le CVMP est d'avis que des données fiables provenant des études les plus robustes peuvent être utilisées pour calculer les temps d'attente de tous les produits concernés par cette procédure de saisine.

Sept études de résidus menées sur les porcs ont été mises à la disposition du CVMP. Sur la base des données provenant de toutes les études de déplétion des résidus disponibles, le comité conclut également que le site d'injection est le tissu déterminant les résidus. Parmi les sept études disponibles, le CVMP conclut que l'étude portant sur le produit Tisergen 200 mg/ml, conforme aux BPL et conçu selon les normes en vigueur, est l'étude la plus fiable disponible et peut être utilisée pour calculer un temps d'attente pour les porcs au regard de tous les produits concernés (bien que le pH du produit utilisé pour cette étude ait été légèrement plus acide que le pH indiqué dans les spécifications du produit). Les données de cette étude montrent qu'au jour 12 après le traitement, un seul échantillon était supérieur à la limite de quantification de 50 µg/kg, et inférieur à la LMR (100 µg/kg). Un facteur

⁶ JECFA (1991). Tylosin. Dans: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, Monographs prepared by the thirty-eight meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome 22-31 January 1991, FAO, Rome 1991, 109-127.

de sécurité supplémentaire de 30 % a été ajouté en utilisant la méthode «alternative», ce qui donne un temps d'attente de 16 jours.

Sur la base des résultats de l'étude de déplétion des résidus réalisée avec le produit Tisergen 200 mg/ml sur des porcins, le comité conclut qu'un temps d'attente de 16 jours, avec une limite au volume d'injection de 5 ml, doit être appliqué aux produits concernés par cette procédure de saisine contenant une concentration de tylosine allant jusqu'à 200 mg de tylosine base par ml. Pour le médicament vétérinaire Tylobel 25 % contenant 250 mg de tylosine base par ml (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), le comité estime que la quantité totale de tylosine injectable à administrer doit être égale à celle de l'autre étude de déplétion des résidus avec le produit Tisergen 200 mg/ml, et dont découle un temps d'attente pour tous les autres produits concernés. Étant donné que, dans l'étude avec le produit Tisergen 200 mg/ml, la concentration maximale de tylosine injectée était de 1 g (5 ml * 200 mg/ml), alors le volume maximal d'injection pour Tylobel 25 % devrait être limité à 4 ml. Un facteur de sécurité supplémentaire de 10 % est dès lors jugé approprié pour tenir compte de toute incertitude concernant l'impact d'un volume d'injection plus faible sur le taux d'absorption de la tylosine au site d'injection. Par conséquent, le temps d'attente de Tylobel 25 % (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) doit être de 18 jours, avec une limite de 4 ml pour le volume d'injection.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Le CVMP a été invité à examiner toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus pour les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine se présentant sous la forme d'une solution injectable par voie intramusculaire chez les porcins et à recommander des temps d'attente pour la viande dérivée des porcins traités.

Évaluation des bénéfices

Tandis que l'efficacité des produits concernés chez les porcins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les produits soumis à l'évaluation ont été considérés comme étant efficaces dans le traitement des affections causées par les organismes sensibles chez les porcins.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité pour l'animal cible, la sécurité pour l'utilisateur et le risque pour l'environnement des médicaments vétérinaires concernés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente procédure de saisine.

Un risque a été identifié en ce qui concerne la durée des temps d'attente autorisés pour les porcins (viande et abats) qui, pour certains produits, peut être insuffisante pour que les concentrations de résidus de tylosine soient inférieures aux LMR autorisées dans tous les tissus comestibles à la fin du temps d'attente, ce qui présente un risque pour les consommateurs de viande et d'abats porcins traités par ces produits.

Sur la base d'une étude exclusive de déplétion des résidus dans les tissus de porcins, un temps d'attente de 16 jours pour la viande et les abats porcins avec une limite du volume d'injection à 5 ml pourrait être calculé pour tous les produits, sauf pour le produit Tylobel 25 % (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), pour lequel un temps d'attente de 18 jours avec une limite du volume d'injection à 4 ml est retenu. Une extrapolation des données a été réalisée sur la base de la composition des excipients des produits concernés.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Afin de garantir la sécurité des consommateurs d'aliments et de produits alimentaires dérivés d'animaux traités par des produits contenant de la tylosine, la Commission européenne a fixé des LMR pour la tylosine dans les tissus comestibles des porcins. Pour que la déplétion des résidus dérivés de la tylosine entraîne des concentrations inférieures aux LMR, il faut prévoir un délai suffisant entre le traitement et l'abattage.

Le comité a estimé que, pour les produits concernés, les différences de concentrations d'excipients n'entraîneront pas des taux d'absorption différents au site d'injection.

Une étude fiable de déplétion des résidus conforme aux BPL a été fournie par l'un des titulaires d'autorisation de mise sur le marché impliqués dans la procédure, et les données ont permis de recommander un temps d'attente de 16 jours pour la viande et les abats pour 131 produits, c.-à-d. pour les produits contenant 50 mg/ml et 200 mg/ml de tylosine sous forme de solution injectable par voie intramusculaire chez les porcins, tout en limitant le volume d'injection à 5 ml, et un temps d'attente de 18 jours pour la viande et les abats pour un produit concerné [Tylobel 25 % (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)] tout en limitant le volume d'injection à 4 ml. Le facteur de sécurité supplémentaire de 10 % a été ajouté à ce dernier pour tenir compte de la plus forte concentration de tylosine et donc de toute incertitude concernant l'impact d'un volume d'injection plus faible sur le taux d'absorption de la tylosine au site d'injection.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Après avoir examiné les motifs de saisine et les données disponibles, le CVMP a conclu que, pour 131 produits concernés, visés à l'annexe I, les temps d'attente pour la viande et les abats dérivés de porcins traités doivent être modifiés à 16 jours et le volume d'injection limité à 5 ml. Pour un produit concerné [Tylobel 25 % (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)], le temps d'attente doit être modifié à 18 jours et le volume d'injection limité à 4 ml.

Pour tous les médicaments vétérinaires concernés, le rapport bénéfice/risque global demeure favorable sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit (voir annexe III).

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- à partir des données fournies, la formulation des produits concernés est très similaire, ce qui permet d'utiliser les données d'une étude fiable sur les résidus de tylosine chez les porcins, afin d'établir des temps d'attente pour tous les produits concernés;
- une étude sur les résidus conforme aux BPL, réalisée avec une solution injectable de tylosine, utilisée par voie intramusculaire chez les porcins, a été fournie, et des temps d'attente ont pu être établis à partir de celle-ci pour la viande et les abats porcins traités pour tous les produits concernés, visés à l'annexe I. Les temps d'attente ont été jugés adéquats pour assurer la sécurité des consommateurs lorsque le volume d'injection était limité;
- sur la base des données sur la déplétion des résidus, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour la tylosine pour la viande et les abats dérivés des porcins traités doivent être modifiés de façon à garantir la sécurité des consommateurs, comme indiqué à l'annexe III;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de cette procédure (voir annexe I) demeure positif, sous réserve des modifications des informations sur le produit;

le CVMP a recommandé des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine base (en tant que principe actif unique), présentés sous forme de solutions injectables par voie intramusculaire chez les porcins (voir annexe I), afin de modifier les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, conformément aux modifications recommandées des informations sur le produit définies à l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

A.Pour Tylobel 25 % répertorié à l'annexe I (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Posologie et voie d'administration

Chez les porcins, ne pas administrer plus de 4 ml par site d'injection.

4.11 Temps d'attente

Porcins:

Viande et abats: 18 jours.

Étiquetage

8. TEMPS D'ATTENTE

Porcins:

Viande et abats: 18 jours.

Notice

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez les porcins, ne pas administrer plus de 4 ml par site d'injection.

10.TEMPS D'ATTENTE

Porcins:

Viande et abats: 18 jours.

B. Pour tous les autres produits répertoriés à l'annexe I

Résumé des caractéristiques du produit

4.9 Posologie et voie d'administration

Chez les porcins, ne pas administrer plus de 5 ml par site d'injection.

4.11 Temps d'attente

Porcins:

Viande et abats: 16 jours.

Étiquetage

8. TEMPS D'ATTENTE

Porcins:

Viande et abats: 16 jours.

Notice

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez les porcins, ne pas administrer plus de 5 ml par site d'injection.

10. TEMPS D'ATTENTE

Porcins:

Viande et abats: 16 jours