

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
Allemagne	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Allemagne	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Allemagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Autriche	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Autriche	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Autriche	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, chiens, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Autriche	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Bulgarie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: 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 Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylosine base	50 mg/ml	Solution injectable	Chats, bovins, chiens, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Bulgarie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, chiens, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Bulgarie	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Chats, bovins, chiens, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Bulgarie	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Danemark	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Danemark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: 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	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Espagne	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Estonie	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Estonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
France	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
France	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Ovins	Ovins: Voie intramusculaire
France	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
France	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Ovins	Ovins: 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	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Grèce	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Grèce	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tartrate de tylosine	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Grèce	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Grèce	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tartrate de tylosine	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Ovins: Voie intramusculaire
Grèce	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tartrate de tylosine	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Ovins: Voie intramusculaire
Hongrie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Hongrie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Irlande	Huvepharma NV	Pharmasin 200 mg/ml	Tylosine	200	Solution injectable	Bovins,	Ovins:

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
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	base	mg/ml		caprins, porcins, ovins	Voie intramusculaire
Irlande	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Irlande	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Italie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Italie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Lettonie	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püünsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Lettonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Lituanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katėms	Tylosine base	50 mg/ml	Solution injectable	Chats, bovins, chiens, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Lituanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins,	Ovins: Voie

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
	2600 Antwerpen Belgium	kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms				porcins, ovins	intramusculaire
Pologne	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Pologne	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	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Roumanie	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tartrate de tylosine	200 mg/ml	Solution injectable	Ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Roumanie	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tartrate de tylosine	200 mg/ml	Solution injectable	Ovins	Ovins: Voie intramusculaire
Roumanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: 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
Roumanie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylosine base	200 mg/ml	Solution injectable	Bovins, caprins, porcins, ovins	Ovins: Voie intramusculaire

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et des notices

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la tylosine présentés sous forme d'une solution injectable à administrer à des ovins (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.

Une demande a été introduite au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir une demande générique d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure décentralisée pour le médicament vétérinaire Tylovectin, contenant 200 mg de tylosine par ml, l'État membre de référence étant la France (FR/V/0323/001/DC). Le produit de référence est Tylan 200, solution injectable, qui est autorisé dans plusieurs États membres.

La demande du produit générique (Tylovectin) visait les bovins, les porcins, les ovins et les caprins en tant qu'espèces cibles, ce qui correspond au produit de référence autorisé en France (Tylan 200). Toutefois, dans certains États membres, notamment aux Pays-Bas, l'utilisation du produit de référence n'a pas été autorisée pour les ovins.

Le temps d'attente du produit générique, Tylovectin, proposé pour la viande ovine était de 42 jours, conformément au temps d'attente du produit français de référence, Tylan 200.

D'après les informations relatives au produit de référence (Tylan 200) fournies par l'État membre de référence, à savoir la France, il est apparu clairement que le temps d'attente pour les ovins était fondé sur une extrapolation du temps d'attente observé pour les bovins de 28 jours. Aucune donnée spécifique sur les résidus n'était disponible pour les espèces cibles ovins.

Conformément à la législation en vigueur et aux lignes directrices en la matière, les limites maximales de résidus et les temps d'attente doivent être définis en s'appuyant sur les données relatives à la déplétion des résidus spécifiques à l'espèce pour l'ensemble des principales espèces productrices de denrées alimentaires. Les ovins (viande) sont considérés comme une espèce productrice de denrées alimentaires majeure. La ligne directrice du CVMP relative aux exigences en matière de sécurité et de données relatives aux résidus pour les médicaments à usage vétérinaire destinés à des utilisations mineures ou à des espèces mineures (MUMS)/à un marché restreint (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 — Rév. 1)¹ autorise une extrapolation du temps d'attente entre les espèces animales, mais uniquement depuis une espèce majeure vers une espèce mineure.

En l'absence de données sur la déplétion des résidus chez les principales espèces ovines, les Pays-Bas ont estimé que le temps d'attente pour les ovins du produit de référence (Tylan 200) n'était pas dûment justifié. En conséquence, le caractère approprié du temps d'attente pour les ovins du produit de référence est incertain.

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

Il a été observé que des délais d'attente différents ont été approuvés pour les ovins (lait, viande et abats) s'agissant de médicaments vétérinaires contenant de la tylosine se présentant sous la forme d'une solution injectable à administrer aux ovins dans l'ensemble de l'UE (par exemple, entre 8 et 42 jours pour la viande et les abats d'ovins; entre 4 et 7 jours pour le lait de brebis). Les Pays-Bas ont donc estimé qu'il était nécessaire de saisir le CVMP afin de protéger la sécurité des consommateurs dans l'Union et a demandé au comité d'examiner toutes les données disponibles relatives à la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour les ovins (viande et abats, et lait).

2. Discussion des données disponibles

Composition qualitative et quantitative

Des informations ont été reçues concernant la composition des produits concernés (n = 50). Trois des produits présentent une concentration de tylosine de 50 mg/ml, tandis que les 47 autres présentent une concentration de 200 mg/ml de tylosine.

Indépendamment de la concentration de tylosine, 49 des produits concernés présentent une formulation très similaire. Pour ces 49 produits, les excipients répertoriés sont l'alcool benzylique et le propylène glycol (dans des concentrations légèrement différentes selon les produits), ainsi que de petites concentrations de différents agents d'ajustement du pH. Dans ce groupe de 49 produits, la substance active de la plupart des produits est la tylosine base, tandis que seuls cinq produits contiennent du tartrate de tylosine. Il a été estimé que les formes chimiques de la substance active, qu'il s'agisse de tylosine base ou de tartrate de tylosine, ont des comportements similaires (FAO, 2006²), et que, la tylosine étant une base faible avec un pK_a de 7,73, on peut s'attendre à ce qu'elle s'ionise et conduise à la formation de sels dans des conditions physiologiques (c.-à-d. en présence d'un pH de 7,4). Par conséquent, on estime que la forme chimique n'a aucune incidence sur l'absorption des résidus des tissus (y compris au niveau du site d'injection). Il a également été considéré que les différences observées dans les concentrations de l'alcool benzylique et du propylène glycol, ainsi que dans les concentrations des agents d'ajustement du pH, n'avaient pas d'incidence sur l'absorption des résidus des tissus et au niveau du site d'injection.

Pour un produit (Tilocen), le solvant utilisé est du polyéthylène glycol 400 au lieu du propylène glycol. Bien que les différences mineures observées dans les concentrations des mêmes excipients aient été considérées comme sans incidence sur la déplétion des résidus, des solvants différents peuvent avoir un effet sur la viscosité des formulations, ce qui peut affecter l'absorption. En effet, les données publiées ont montré que le taux d'absorption au niveau du site d'injection est inversement proportionnel à la viscosité du produit, c'est-à-dire que plus la viscosité est élevée, plus le taux d'absorption est lent (Kakemi *et al.*, 1972³). Étant donné que les viscosités du propylène glycol et du polyéthylène glycol 400 sont différentes, on ne peut exclure une incidence significative sur l'absorption et la déplétion des résidus et, par conséquent, sur les temps d'attente nécessaires pour les solutions injectables à base de tylosine contenant ces différents excipients.

Déplétion des résidus dans la viande et les abats d'ovins

Deux études consacrées à la déplétion des résidus ont été soumises par deux des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés. Les résultats de l'une d'entre elles n'ont pu être utilisés en l'absence de données sur les concentrations de résidus au niveau du site d'injection. L'autre étude

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.

présentée était une étude sur les résidus conforme aux BPL et utilisant une solution injectable à base de tylosine, menée sur des ovins par voie intramusculaire. Cette étude a été réalisée avec le produit Tylosin/Anafasis, dont les excipients sont de l'alcool benzylique et du propylène glycol. Elle a permis de confirmer que le site d'injection constituait le tissu déterminant du temps d'attente. Les données de cette étude n'ont pu servir de base à l'extrapolation du temps d'attente pour le seul produit ayant pour excipient du polyéthylène glycol 400 (Tilocen, dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A), étant donné que les différences entre l'absorption des résidus au site d'injection pour ces deux produits (c.-à-d., compte tenu des différences de viscosité entre les produits ayant des excipients différents) ne peuvent être exclues, comme cela est indiqué dans la rubrique ci-dessus.

Les résultats de cette étude sur les résidus ont été utilisés pour établir les temps d'attente des 49 autres produits, sur les 50 produits concernés au total, c'est-à-dire de tous les produits considérés comme qualitativement comparables au regard des excipients.

L'étude sur les résidus a été réalisée sur des ovins à une dose de 10 mg/kg de poids corporel (p.c.), administrée toutes les 12 heures pendant 3 jours consécutifs. Les concentrations de tylosine dans les tissus (muscles, graisse, foie, reins et site d'injection) ont été mesurées à 3, 7, 10 et 21 jours après le traitement, à l'aide d'une méthode de chromatographie liquide haute performance validée. Le traitement et la dose recommandés de Tylosin/Anafasis sont de 10 mg/kg de poids corporel pendant 3 à 5 jours, bien que la plupart des produits ne recommandent que 3 jours de traitement. Étant donné que les animaux de l'étude ont été traités deux fois par jour, contre une fois par jour comme généralement recommandé, on peut considérer que la conception de l'étude représente le scénario le plus défavorable. Toutefois, dans le cadre de cette étude, des lacunes supplémentaires ont été recensées, notamment: le nombre d'animaux traités (n=3) était inférieur au nombre requis dans la ligne directrice VICH GL 48⁴, les animaux étaient très jeunes (12 kg de masse corporelle en moyenne) et l'échantillonnage au site d'injection ne comprenait pas d'échantillon de l'anneau externe.

Après analyse des données relatives aux résidus pour le site d'injection en utilisant le logiciel statistique de l'EMA recommandé (WT 1.4), il a été conclu que toutes les exigences statistiques (à savoir le test F) n'avaient pas été satisfaites. Le comité a donc utilisé 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 (EMEA/CVMP/036/95)⁵. Au jour 21 après l'administration de la dernière dose, les concentrations de résidus dans tous les échantillons au site d'injection étaient inférieures de 100 µg/kg à la limite maximale de résidus (LMR) établie pour la tylosine dans la viande ovine. Un facteur de sécurité supplémentaire de 30 % a été jugé nécessaire compte tenu du nombre limité d'animaux traités (n=3), de leur poids (12 kg de poids corporel en moyenne) et, par conséquent, du faible volume d'injection nécessaire pour traiter ces trois agneaux (0,6 ml), tout cela combiné à l'absence d'analyse d'échantillons de l'anneau au site d'injection, ce qui a donné lieu à un temps d'attente de 28 jours.

Il convient de noter que ce produit peut être utilisé chez des ovins adultes et que le traitement de ces derniers nécessiterait des volumes d'injection plus élevés. Dans la mesure où le temps d'attente est établi en tenant compte de la persistance des résidus dans les sites d'injection et où un volume d'injection plus élevé peut entraîner une augmentation des résidus locaux dans les sites d'injection, un temps d'attente plus long serait nécessaire pour les ovins adultes traités par de la tylosine en intramusculaire. Si, conformément aux normes en vigueur, des études sur la déplétion des résidus

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](#)

doivent être menées sur des animaux représentatifs de la population cible, il n'a pas été possible d'obtenir de telles données dans le cadre de cette procédure de saisine. En conséquence, pour pallier à l'absence de données sur les ovins adultes, il serait envisageable de limiter le volume d'injection au volume utilisé dans l'étude sur les résidus disponible concernant Tylosin/Anafasis (soit 0,6 ml).

Cependant, dans la mesure où une limitation du volume d'injection nécessiterait entre 8 et 10 injections par dose de traitement pour les animaux adultes, une telle limitation est considérée comme inappropriée aussi bien pour des raisons pratiques que pour des raisons de bien-être animal.

D'après les données sur les résidus disponibles, le traitement d'un ovin de 50 kg nécessiterait un volume d'injection de 2,5 ml, ce qui représente un dépôt au niveau du site d'injection d'environ quatre fois la quantité de tylosine utilisée dans l'étude sur les résidus disponible (soit 0,6 ml). Une demi-vie ($T_{1/2}$) d'environ deux jours pour l'absorption au site d'injection a été établie à partir de l'étude sur les résidus disponible. Si, en théorie, une injection plus conséquente induirait un taux d'absorption identique à celui établi pour un volume de 0,6 ml, le temps d'attente devrait être prolongé d'environ 5 jours, soit un total de 33 jours (soit 21 jours auxquels viennent s'ajouter un délai de sécurité de 30 % et 5 jours supplémentaires). Quoiqu'il en soit, il a été signalé que le taux d'absorption au site d'injection dépend d'un certain nombre de facteurs (par exemple, le volume d'injection, les excipients, la lipophilie de la substance active) et, en l'absence de données spécifiques sur les résidus, l'effet de l'augmentation du volume d'injection/site d'injection sur le taux d'absorption est difficile à quantifier.

Il y a lieu de noter que le temps d'attente pour la viande ovine est de 42 jours pour de nombreux produits entrant dans le champ d'application de la présente procédure, y compris pour le produit générique Tylovetin et le produit de référence Tylan 200 autorisé en France. En théorie, un temps d'attente de 42 jours permettrait une diminution du taux de libération de plus de 250 %. Si ces calculs théoriques ne sont pas étayés par des données scientifiques, il est raisonnable de supposer qu'un temps d'attente de 42 jours garantirait que les consommateurs ne soient pas exposés à des résidus préoccupants si le volume d'injection devait être limité à 2,5 ml par site d'injection.

En conséquence, et compte tenu des considérations et des données limitées susmentionnées, le comité a estimé que l'harmonisation des temps d'attente de 49 des 50 produits concernés par la présente procédure de saisine avec un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats d'ovins constituerait une approche prudente afin de garantir la sécurité des consommateurs [c'est-à-dire, afin de s'assurer que les résidus présents au niveau du site d'injection seraient inférieurs à la LMR établie pour la viande contenant de la tylosine (100 µg/kg)].

Pour les ovins de plus de 50 kg, le CVMP recommande la répartition de la dose sur deux sites d'injection.

Déplétion des résidus dans le lait de brebis

Aucune étude exclusive portant sur la déplétion des résidus chez les brebis n'a été présentée. Toutefois, deux études accessibles au public ont été mises à la disposition du CVMP. La première étude a été réalisée avec 50 mg/ml de tylosine (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, République tchèque)⁶. Dans cette étude, sept brebis (mérinos slovaques) ont été traitées par voie intramusculaire par du tylosine base à raison de 50 mg/ml à un dosage de 100 mg par 10 kg de poids corporel pendant cinq jours consécutifs. Des échantillons de lait ont été analysés à l'aide d'une méthode de chromatographie liquide haute performance avec extraction en phase solide. Des résidus de tylosine ont été décelés dans le lait au cours du traitement et étaient inférieurs à la LMR établie pour la tylosine dans le lait de bovins (50 µg/kg) 36 heures après la dernière administration; aucun résidu n'a été détecté 48 heures après la dernière dose du traitement.

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)*.

Une deuxième étude a été menée sur des brebis Najdi avec 200 mg/ml de tylosine (Tylan 200)⁷. Cette étude visait à évaluer la cinétique et la diminution des résidus de tylosine dans le lait et le plasma des brebis en lactation, à la suite d'une injection intramusculaire unique de tylosine à raison de 10 mg/kg pc. Toutefois, les concentrations réelles de résidus n'ont pas été communiquées et l'étude a été réalisée sur la base d'une injection unique plutôt que d'injections répétées. Par conséquent, le comité a conclu que les données présentent une valeur limitée pour la présente procédure de saisine.

Si les études sur les résidus susmentionnées ont été mises à disposition, le lait de brebis est considéré comme une denrée alimentaire mineure, et les temps d'attente appliqués au lait de brebis peuvent être extrapolés à partir de ceux appliqués au lait de vache, conformément à la ligne directrice du CVMP relative aux exigences en matière de sécurité et de données relatives aux résidus pour les médicaments à usage vétérinaire destinés à des utilisations mineures ou à des espèces mineures (MUMS)/à un marché restreint (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 — rév. 1). Cette approche a été proposée par certains des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés et est encouragée par le CVMP.

En outre, lors de sa 66^e réunion, le JECFA a examiné la tylosine et comparé la déplétion des résidus de tylosine dans le lait de vache et dans le lait de brebis (JECFA, 2006⁸). Les résultats montrent que les résidus de tylosine disparaissent plus rapidement dans le lait de brebis que dans le lait de vache. Deux jours après la dernière dose, la tylosine était indétectable dans le lait de brebis. Dès lors, ces données indiquent qu'il est justifié d'utiliser une extrapolation 1:1 du temps d'attente appliqué au lait de vache pour obtenir le temps d'attente du lait de brebis.

Discussion

50 produits entrent dans le champ d'application de la présente procédure de saisine. 49 des produits concernés présentent une formulation très similaire. Pour ces 49 produits, les excipients répertoriés sont l'alcool benzylique et le propylène glycol (dans des concentrations légèrement différentes selon les produits), ainsi que de petites concentrations de différents agents d'ajustement du pH. Le dernier produit contient du polyéthylène glycol 400 au lieu du propylène glycol. Bien que les différences mineures dans les concentrations des mêmes excipients aient été considérées comme sans incidence sur la déplétion des résidus au site d'injection, des solvants différents peuvent avoir un effet sur la viscosité des formulations, et donc sur l'absorption des résidus au site d'injection. Le site d'injection étant le tissu déterminant du temps d'attente, l'extrapolation des données sur les résidus à partir de produits contenant du propylène glycol vers ceux contenant du polyéthylène glycol 400 ne peut être justifiée.

Une étude sur les résidus conforme aux BPL utilisant une solution injectable à base de tylosine, menée sur des ovins par voie intramusculaire, a été mise à la disposition du CVMP. Cette étude a été réalisée avec le produit Tylosin/Anafasis, dont les excipients sont de l'alcool benzylique et du propylène glycol. Par conséquent, les données issues de cette étude n'ont pas pu être extrapolées au seul produit ayant pour excipient du polyéthylène glycol 400 (Tilocen, dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A), pour la raison susmentionnée. Bien qu'un certain nombre de lacunes aient été relevées dans cette étude [plus particulièrement, le nombre d'animaux traités (n=3) était inférieur au nombre requis dans la ligne directrice VICH GL 48, les animaux étaient très jeunes (12 kg de masse corporelle en moyenne), et l'échantillonnage au site d'injection ne comprenait pas d'échantillon de l'anneau externe], les résultats ont montré que le site d'injection représente le tissu déterminant du temps d'attente et les résultats de cette étude sur les résidus ont été utilisés pour établir les temps d'attente de 49 des 50 produits concernés.

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

Au jour 21 après l'administration de la dernière dose, les concentrations de résidus au niveau du site d'injection étaient toutes inférieures de 100 µg/kg à la LMR établie pour la tylosine dans la viande ovine. Toutefois, pour pallier certaines lacunes dans l'ensemble des données, un facteur de sécurité supplémentaire de 30 % a été jugé nécessaire, ce qui a donné lieu à un temps d'attente de 28 jours. En outre, dans la mesure où le produit peut être utilisé chez des ovins adultes et où des volumes d'injection plus élevés seraient alors nécessaires, il a été calculé, en théorie, qu'un temps d'attente plus long de cinq jours (soit un total de 33 jours) pourrait tenir compte de l'augmentation du volume nécessaire pour traiter les ovins pesant jusqu'à 50 kg, avec un volume maximal de 2,5 ml. Toutefois, le taux d'absorption au site d'injection dépend d'un certain nombre de facteurs complexes et, en l'absence de données spécifiques sur les résidus, l'effet de l'augmentation du volume d'injection/site d'injection sur le taux d'absorption est difficile à quantifier.

Il convient de noter qu'un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats est actuellement instauré pour plusieurs produits concernés par cette procédure de saisine. Le comité a estimé que l'harmonisation des temps d'attente de 49 des produits concernés par la présente procédure de saisine avec un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats d'ovins constituerait une approche prudente afin de garantir la sécurité des consommateurs [c'est-à-dire, afin de s'assurer que les résidus présents au niveau du site d'injection seraient inférieurs à la LMR établie pour la viande contenant de la tylosine (100 µg/kg)], étant donné qu'un temps d'attente de 42 jours permettrait de réduire le taux de libération de plus de 250 % et de garantir la sécurité des consommateurs si le volume d'injection devait être limité à 2,5 ml par site d'injection. Cependant, pour les ovins de plus de 50 kg, le CVMP recommande la répartition de la dose sur deux sites d'injection (avec un volume d'injection maximal de 2,5 ml par site).

S'agissant de l'établissement de temps d'attente pour le lait de brebis, aucune étude exclusive portant sur la déplétion des résidus chez les brebis n'a été présentée. Toutefois, deux études accessibles^{9,10} au public ont été mises à la disposition du CVMP. Sur ces deux études publiées, l'une ne fournissait pas de données susceptibles d'être utilisées dans le cadre de la présente procédure de saisine. L'autre étude accessible au public a montré que les résidus présents dans le lait de brebis étaient inférieurs aux LMR établies pour la tylosine dans le lait de bovins (50 µg/kg), 36 heures après la dernière administration, et qu'aucun résidu n'a été détecté 48 heures après la dernière dose du traitement.

Le lait de brebis est néanmoins considéré comme une denrée alimentaire mineure, et les temps d'attente appliqués au lait de brebis peuvent être extrapolés à partir de ceux appliqués au lait de vache, conformément à la ligne directrice du CVMP relative aux exigences en matière de sécurité et de données relatives aux résidus pour les médicaments à usage vétérinaire destinés à des utilisations mineures ou à des espèces mineures (MUMS)/à un marché restreint (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 — rév. 1). Le temps d'attente du produit de référence Tylan 200 est de 108 heures pour le lait de brebis; ce temps d'attente est identique pour le lait de bovins dans la plupart des États membres pour le même produit. En conséquence, le CVMP propose d'harmoniser le temps d'attente appliqué au lait des produits concernés au temps d'attente de 108 heures conformément à l'approche décrite dans la ligne directrice susmentionnée.

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. 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 ovins et à recommander des temps d'attente pour la viande, les abats et le lait dérivés des ovins traités.

Évaluation des bénéfices

Tandis que l'efficacité des produits concernés chez les ovins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les produits en cours d'évaluation ont été considérés comme étant efficaces dans le traitement et la prévention des infestations, ce qui inclut les infections respiratoires et les mastites provoquées par des microorganismes à Gram positif.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de 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 ovins (viande et abats, et lait) 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, d'abats et de lait d'ovins traités par ces produits.

D'après une étude exclusive portant sur la déplétion des résidus dans les tissus ovins, un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats d'ovins pourrait être établi pour 49 des produits concernés. Une extrapolation des données a été réalisée sur la base de la composition des excipients des produits concernés.

En ce qui concerne le lait de brebis, les données bibliographiques ont montré que la déplétion des résidus de tylosine dans le lait de brebis est plus rapide que dans le lait de vache. Conformément à la ligne directrice du CVMP relative aux exigences en matière de sécurité et de données relatives aux résidus pour les médicaments à usage vétérinaire destinés à des utilisations mineures ou à des espèces mineures (MUMS)/à un marché restreint (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 — rév. 1), le temps d'attente de 108 heures appliqué au lait de bovins a également été défini comme étant le temps d'attente pour le lait de brebis.

En ce qui concerne le produit ayant pour excipient du polyéthylène glycol 400 (Tilocen, dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A), aucune donnée appropriée sur la déplétion des résidus n'est disponible pour établir un temps d'attente pour la viande, les abats et le lait d'ovins.

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 ovins. 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 49 produits contenant de l'alcool benzylique et du propylène glycol, les différences de concentrations n'entraîneront pas des taux d'absorption différents au site d'injection.

Toutefois, le site d'injection étant le tissu déterminant du temps d'attente, pour le produit contenant du polyéthylène glycol 400 (Tilocen, dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A), et compte tenu de l'effet de cet excipient sur la viscosité du produit, un taux d'absorption des résidus au site d'injection différent ne peut être exclu. L'extrapolation n'est donc pas justifiée.

Une étude sur la déplétion des résidus conforme aux BPL a été fournie par l'un des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés par la procédure et, bien qu'un certain nombre de lacunes au regard de la conception de l'étude aient été recensées, les données ont permis de recommander un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats pour 49 des 50 produits concernés, c'est-à-dire pour les produits contenant 50 mg/ml et 200 mg/ml de tylosine se présentant sous la forme d'une solution injectable par voie intramusculaire chez les ovins et ayant pour excipients de l'alcool benzylique et du propylène glycol.

Les données bibliographiques indiquaient que la déplétion des résidus dans le lait de brebis est plus rapide que dans le lait de vache. Le lait de brebis est considéré comme une denrée alimentaire mineure, et conformément à la ligne directrice du CVMP relative aux exigences en matière de sécurité et de données relatives aux résidus pour les médicaments à usage vétérinaire destinés à des utilisations mineures ou à des espèces mineures (MUMS)/à un marché restreint (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 — rév. 1), une extrapolation peut être réalisée à partir du temps d'attente appliqué au lait de vache pour obtenir celui appliqué au lait de brebis. Selon cette approche, un temps d'attente de 108 heures peut être établi pour le lait de brebis.

Une mesure d'atténuation des risques supplémentaire consistant à limiter les volumes d'injection maximaux à 2,5 ml pour les ovins ayant un poids corporel égal ou inférieur à 50 kg a été envisagée par le CVMP. Pour les ovins dont le poids corporel est supérieur à 50 kg, le CVMP recommande la répartition de la dose sur deux sites d'injection.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

Après avoir examiné les motifs de la saisine et les données disponibles, le CVMP a conclu que, pour 49 des 50 produits, à savoir tous ceux ayant pour excipients de l'alcool benzylique et du propylène glycol, il convient de modifier les délais d'attente pour les viandes et abats issus d'ovins traités et de les porter à 42 jours, et de modifier les temps d'attente appliqués au lait issus d'ovins traités et de les porter à 108 heures afin de garantir la sécurité des consommateurs.

Pour ces 49 médicaments vétérinaires concernés, le rapport bénéfice/risque global demeure favorable sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit (voir annexe III).

Pour le produit Tilocen (dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A) contenant de la tylosine, se présentant sous la forme d'une solution injectable à utiliser sur les espèces cibles ovins, et contenant du polyéthylène glycol 400, aucune donnée n'était disponible pour déterminer des temps d'attente adéquats capables de garantir que 42 jours après le traitement, les concentrations de résidus sont inférieures aux LMR établies pour la tylosine chez les ovins.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire Tilocen (dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A) contenant de la tylosine, se présentant sous la forme d'une solution injectable à utiliser sur les espèces cibles ovins, et contenant du polyéthylène glycol 400 est défavorable en l'absence de données adéquates sur la déplétion des résidus chez les ovins pour justifier un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats d'ovins et de 108 heures pour le lait de brebis. En conséquence, pour ce produit, le comité recommande la modification des autorisations de mise sur le marché existantes afin d'éliminer toute référence aux espèces cibles ovins.

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

Considérant ce qui suit:

- d'après les données soumises, 49 des produits concernés présentent une formulation très similaire. Pour ces 49 produits, les excipients répertoriés sont l'alcool benzylique et le propylène glycol, ainsi que de petites concentrations de différents agents d'ajustement du pH. Il a été considéré que les différences observées dans les concentrations de l'alcool benzylique et du propylène glycol, ainsi que dans les concentrations des agents d'ajustement du pH, n'avaient pas d'incidence sur l'absorption des résidus au site d'injection. Pour un produit concerné uniquement (Tilocen, dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A), c'est le solvant polyéthylène glycol 400 qui est utilisé à la place du propylène glycol. Étant donné que les viscosités du propylène glycol et du polyéthylène glycol 400 sont différentes, on ne peut exclure une incidence significative sur l'absorption et la déplétion des résidus au site d'injection et, par conséquent, sur les temps d'attente;
- une étude sur les résidus conforme aux BPLL et utilisant une solution injectable à base de tylosine administrée à des ovins par voie intramusculaire a été produite et, à partir de cette étude, des temps d'attente ont pu être établis pour la viande et les abats d'ovins traités pour 49 produits concernés, c'est-à-dire ceux contenant de l'alcool benzylique et du propylène glycol. Ce temps d'attente a été jugé approprié et sûr pour le consommateur à la condition que le volume d'injection soit limité;
- aucune étude appropriée sur la déplétion des résidus dont les résultats auraient pu être extrapolés au produit concerné Tilocen (dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A) contenant de la tylosine, se présentant sous la forme d'une solution injectable à utiliser sur les espèces cibles ovins et ayant pour excipient du polyéthylène glycol 400 n'a été mise à disposition;
- le lait de brebis est une denrée alimentaire mineure et les temps d'attente appliqués au lait de brebis peuvent être extrapolés à partir de ceux appliqués au lait de vache. En outre, les données accessibles au public ont montré que les résidus contenus dans le lait de brebis disparaissent plus rapidement que dans le lait de vache et n'étaient plus détectés 48 heures après la dernière dose du traitement;
- d'après les données disponibles, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour la viande et les abats, d'une part, et pour le lait, d'autre part, issus d'ovins traités devaient être modifiés afin de garantir la sécurité des consommateurs pour l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés, comme indiqué à l'annexe I, à l'exception de Tilocen (dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A);
- d'après les données disponibles, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour la viande et les abats et le lait provenant d'ovins traités ne peuvent pas être établis pour Tilocen (dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A), comme indiqué à l'annexe I;

le CVMP a recommandé des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine se présentant sous la forme d'une solution injectable par voie intramusculaire chez les ovins 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 Tilocen répertorié dans l'annexe I (dont le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est A. Nikolakopoulos S.A)

Toute référence à l'espèce cible ovins doit être supprimée du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.

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

Résumé des caractéristiques du produit

4.9 Posologie et voie d'administration

Pour les ovins dont le poids corporel est supérieur à 50 kg, l'injection doit être répartie sur deux sites d'injection (avec un volume d'injection maximal de 2,5 ml par site d'injection).

4.11 Temps d'attente

Ovins:

Viande et abats: 42 jours.

Lait: 108 heures

Étiquetage

8. TEMPS D'ATTENTE

Ovins:

Viande et abats: 42 jours.

Lait: 108 heures

Notice

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

Pour les ovins dont le poids corporel est supérieur à 50 kg, l'injection doit être répartie sur deux sites d'injection (avec un volume d'injection maximal de 2,5 ml par site d'injection).

10. TEMPS D'ATTENTE

Ovins:

Viande et abats: 42 jours.

Lait: 108 heures