

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione, dei richiedenti e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, cani, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Austria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilosina base	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Gatti, bovini, cani, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, cani, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilosina base	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Gatti, bovini, cani, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Bulgaria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Danimarca	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Danimarca	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Estonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Francia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Francia	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Ovini	Ovini: via intramuscolare
Francia	Huvepharma NV	PHARMASIN 200	Tilosina	200	Soluzione	Bovini,	Ovini:

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	base	mg/ml	iniettabile	caprini, suini, ovini	via intramuscolare
Francia	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Ovini	Ovini: via intramuscolare
Francia	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Germania	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Germania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Grecia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilosina tartrato	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Grecia	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini,	Ovini: via intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	17455, Alimos Greece					suini, ovini	
Grecia	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tilosina tartrato	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Ovini: via intramuscolare
Grecia	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tilosina tartrato	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Ovini: via intramuscolare
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Irlanda	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Lettonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püünsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond	LV Macrolan	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare.

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Estonia						
Lettonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tilosina base	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Gatti, bovini, cani, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Polonia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Polonia	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	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Portogallo	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Romania	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipeștii de Pădure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tilosina tartrato	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Ovini	Ovini: via intramuscolare
Romania	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tilosina tartrato	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Ovini	Ovini: via intramuscolare
Romania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Romania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Spagna	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Spagna	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare
Ungheria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Ungheria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, caprini, suini, ovini	Ovini: via intramuscolare

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei fogli illustrativi

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti tilosina presentati sotto forma di soluzione iniettabile da somministrare a ovini (vedere allegato I)

1. Introduzione

La tilosina è un antibiotico macrolide, prodotto da *Streptomyces fradiae*. È attiva principalmente contro i batteri Gram-positivi e i micoplasmi. È inefficace contro le Enterobacteriaceae. La tilosina e i suoi sali di fosfato e di tartrato vengono utilizzati in medicinali veterinari per il trattamento di affezioni causate da organismi sensibili. Può essere somministrata per via orale o parenterale. I macrolidi sono classificati come antimicrobici di fondamentale importanza nella medicina umana e veterinaria, tuttavia la tilosina non viene utilizzata nella medicina umana.

È stata presentata una domanda ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ossia una domanda generica di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura decentrata per il medicinale veterinario Tylovectin, contenente 200 mg di tilosina per ml, con la Francia in qualità di Stato membro di riferimento (FR/V/0323/001/DC). Il prodotto di riferimento è Tylan 200 soluzione iniettabile, che è stato autorizzato in vari Stati membri.

La domanda del prodotto generico (Tylovectin) riguardava bovini, suini, ovini e caprini come specie bersaglio, il che è in linea con il prodotto di riferimento autorizzato in Francia (Tylan 200). Tuttavia, in alcuni Stati membri, compresi i Paesi Bassi, il prodotto di riferimento non è stato autorizzato per l'uso negli ovini.

Il tempo di attesa proposto per la carne ovina per il prodotto generico Tylovectin era di 42 giorni, in linea con il prodotto di riferimento francese, Tylan 200.

Dalle informazioni sul prodotto di riferimento (Tylan 200) fornite dallo Stato membro di riferimento, la Francia, è emerso chiaramente che il tempo di attesa per gli ovini si basava su un'extrapolazione dal tempo di attesa di 28 giorni per i bovini. Non erano disponibili dati specifici sui residui per la specie bersaglio degli ovini.

Conformemente alla legislazione vigente e alle linee guida pertinenti, devono essere determinati i tempi di attesa per i limiti massimi dei residui sulla base dei dati relativi alla deplezione dei residui specie-specifici per tutte le principali specie destinate alla produzione alimentare. Gli ovini (carne) sono considerati una delle principali specie destinate alla produzione alimentare. La linea guida del CVMP sui requisiti dei dati relativi alla sicurezza e ai residui per i medicinali veterinari farmaceutici destinati a un uso minore o a specie minori (MUMS)/mercato limitato (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ consente l'extrapolazione del tempo di attesa tra le specie animali, ma soltanto da una specie principale a una minore.

In assenza di dati relativi alla deplezione dei residui nella specie principale degli ovini, i Paesi Bassi hanno ritenuto che il tempo di attesa per gli ovini del prodotto di riferimento (Tylan 200) non sia stato adeguatamente giustificato. Pertanto, l'adeguatezza del tempo di attesa per gli ovini del prodotto di riferimento è incerta.

È stato osservato che sussistono differenti tempi di attesa approvati per gli ovini (latte, carne e visceri) per i medicinali veterinari contenenti tilosina presentati sotto forma di soluzione iniettabile da

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

somministrare agli ovini in tutta l'UE, ad esempio, carne e visceri di ovini da 8 giorni a 42 giorni; latte di ovini da 4 giorni a 7 giorni. I Paesi Bassi hanno quindi ritenuto necessario sottoporre la questione al CVMP al fine di proteggere la sicurezza dei consumatori nell'Unione e hanno chiesto al comitato di riesaminare tutti i dati disponibili relativi alla deplezione dei residui e raccomandare tempi di attesa per gli ovini (latte, carne e visceri).

2. Discussione dei dati disponibili

Composizione qualitativa e quantitativa

Sono state ricevute informazioni sulla composizione dei prodotti interessati (n=50). Per tre prodotti la concentrazione di tilosina è 50 mg/ml mentre per gli altri 47 è 200 mg/ml.

Indipendentemente dal dosaggio di tilosina, la formulazione di 49 dei prodotti interessati è molto simile. Per questi 49 prodotti, gli eccipienti elencati sono alcol benzilico e glicole propilenico (in concentrazioni leggermente differenti tra i prodotti), nonché concentrazioni ridotte di diversi regolatori del pH. All'interno di questo gruppo di 49 prodotti, la maggior parte dei prodotti contiene tilosina base come principio attivo, mentre solo cinque prodotti contengono tilosina tartrato. Le forme chimiche del principio attivo, sia che si tratti di tilosina base o di tartrato, sono state considerate come aventi comportamenti simili (FAO, 2006²) ed essendo la tilosina una base debole con un pK_a di 7,73, si può prevedere che ionizzi e formi sali in condizioni fisiologiche (ossia a pH 7,4). Pertanto, si ritiene che la forma chimica non abbia effetto sull'assorbimento dei residui da parte dei tessuti (compreso il sito di iniezione). Anche le differenze nelle concentrazioni di alcol benzilico e glicole propilenico, e nei regolatori del pH, sono state ritenute non impattanti sull'assorbimento dei residui da parte dei tessuti e dal sito di iniezione.

Per un prodotto (Tilocen), è stato usato il solvente polietilenglicole 400 al posto del glicole propilenico. Laddove differenze minime nelle concentrazioni degli stessi eccipienti sono state ritenute non impattanti sulla deplezione dei residui, diversi solventi possono avere un effetto sulla viscosità delle formulazioni, il che può influenzare l'assorbimento. Infatti, i dati pubblicati hanno mostrato che la velocità di assorbimento dal sito di iniezione è inversamente proporzionale alla viscosità del prodotto, ovvero più alta è la viscosità, più lenta è la velocità di assorbimento (Kakemi *et al.*, 1972³). Dato che le viscosità del glicole propilenico e del polietilenglicole 400 sono diverse, non si può escludere un impatto significativo sull'assorbimento e sulla deplezione dei residui e, di conseguenza, sui tempi di attesa necessari per le soluzioni iniettabili di tilosina con questi diversi eccipienti.

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di ovini

Due studi relativi alla deplezione dei residui sono stati presentati da due dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati. Non è stato possibile utilizzare i risultati di uno degli studi in quanto mancavano i dati sulle concentrazioni dei residui nel sito di iniezione. L'altro studio presentato era uno studio sui residui conforme alla BPL con la soluzione iniettabile di tilosina, condotto negli ovini mediante somministrazione intramuscolare. Questo studio è stato condotto con il prodotto Tylosin/Anafasis, contenente alcol benzilico e glicole propilenico come eccipienti. Da questo studio, il sito di iniezione è stato confermato come il tessuto che determina il tempo di attesa. I dati di questo studio non possono essere utilizzati come base per estrapolare il tempo di attesa per l'unico prodotto contenente l'eccipiente polietilenglicole 400 (Tilocen, titolare dell'autorizzazione all'immissione in

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.

commercio: A. Nikolakopoulos S.A), in quanto non è possibile escludere differenze tra l'assorbimento dei residui dal sito di iniezione per questi due prodotti (vale a dire, date le differenze sulle viscosità dei prodotti con eccipienti diversi), come menzionato nel paragrafo precedente.

I risultati di questo studio sui residui sono stati utilizzati per stabilire i tempi di attesa per i restanti 49 prodotti dei 50 interessati, vale a dire per tutti quei prodotti considerati qualitativamente comparabili per quanto riguarda gli eccipienti.

Lo studio sui residui è stato condotto sugli ovini alla dose di 10 mg/kg di peso corporeo, somministrati ogni 12 ore per 3 giorni consecutivi. Le concentrazioni di tilosina nei tessuti (muscolo, grasso, fegato, rene e sito di iniezione) sono state misurate a 3, 7, 10 e 21 giorni post-trattamento utilizzando un metodo convalidato di cromatografia liquida ad alte prestazioni. Il trattamento e la dose raccomandati di Tylosin/Anafasis consistono in 10 mg/kg di peso corporeo per 3-5 giorni, sebbene la maggior parte dei prodotti raccomandino solo 3 giorni di trattamento. Poiché gli animali nello studio sono stati trattati due volte al giorno, rispetto a una volta al giorno come abitualmente raccomandato, il disegno dello studio può essere considerato come lo scenario peggiore. In questo studio, tuttavia, sono state identificate ulteriori carenze, in quanto il numero di animali trattati (n=3) era inferiore al numero richiesto in VICH GL 48⁴, gli animali erano molto giovani (12 kg di peso corporeo medio) e inoltre il campionamento del sito di iniezione non includeva un campione della zona esterna.

Dopo l'analisi dei dati sui residui per il sito di iniezione utilizzando il software statistico dell'EMA raccomandato (WT 1.4), si è giunti alla conclusione che non fossero stati soddisfatti tutti i requisiti statistici (vale a dire, test F). Pertanto, il comitato ha utilizzato il metodo "alternativo" per determinare il tempo di attesa, in linea con la nota del CVMP per orientare l'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95)⁵. Al giorno 21 dopo la somministrazione dell'ultima dose, le concentrazioni dei residui in tutti i campioni del sito di iniezione erano inferiori al limite massimo di residui (LMR) stabilito per la tilosina nella carne ovina pari a 100 µg/kg. È stato ritenuto necessario un fattore di sicurezza aggiuntivo del 30 % in considerazione del numero limitato di animali trattati (n=3), del loro peso (12 kg di peso corporeo medio) e di conseguenza del volume di iniezione ridotto richiesto per trattare questi tre agnelli (0,6 ml), unitamente alla mancanza di analisi dei campioni della zona intorno al sito di iniezione, con conseguente tempo di attesa di 28 giorni.

È stato notato che questo prodotto può essere utilizzato negli ovini adulti e che costoro richiedono un trattamento con volumi di iniezione più elevati. Poiché il tempo di attesa è stabilito tenendo conto della persistenza dei residui nei siti di iniezione e un volume di iniezione superiore può causare residui locali più elevati nei siti di iniezione, sarebbe necessario un tempo di attesa più lungo per ovini adulti trattati con tilosina per via intramuscolare. Considerando che, secondo le norme attuali, gli studi relativi alla deplezione dei residui devono essere condotti su animali rappresentativi della popolazione bersaglio, non è stato possibile ottenere tali dati nel contesto della presente procedura di deferimento. Pertanto, un'opzione per far fronte alla mancanza di dati negli ovini adulti sarebbe quella di limitare il volume di iniezione a quello utilizzato nello studio sui residui disponibile con Tylosin/Anafasis (pari a 0,6 ml). Tuttavia, poiché limitare il volume di iniezione richiederebbe che gli animali adulti debbano essere trattati da 8 a 10 volte per dose di trattamento, ciò non è ritenuto appropriato tanto per considerazioni pratiche quanto per il benessere degli animali.

Dai dati disponibili sui residui, il trattamento di un ovino di 50 kg richiederebbe un volume di iniezione di 2,5 ml. Ciò rappresenta un deposito nel sito di iniezione pari a circa quattro volte la quantità di tilosina utilizzata nello studio sui residui disponibile, pari a 0,6 ml. Dallo studio disponibile sui residui è

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 (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

stata determinata un'emivita ($T_{1/2}$) di circa due giorni per l'assorbimento dal sito di iniezione. Se, teoricamente, un'iniezione più ingente avesse la stessa velocità di assorbimento, così come stabilita per un volume di 0,6 ml, allora il tempo di attesa dovrebbe essere prolungato di circa 5 giorni, vale a dire 33 giorni in totale (derivanti da 21 giorni, più un intervallo di sicurezza del 30 %, e gli ulteriori 5 giorni). Tuttavia, è stato segnalato che la velocità di assorbimento dal sito di iniezione dipende da una serie di fattori (ad esempio, volume di iniezione, eccipienti, lipofilia del principio attivo) e, in assenza di dati specifici sui residui, è difficile quantificare l'influenza dell'aumento del volume/sito di iniezione sulla velocità di assorbimento.

Vale la pena notare che il tempo di attesa per la carne ovina per molti dei prodotti che rientrano nell'ambito di applicazione di questa procedura, compreso il prodotto generico Tylovetin e il prodotto di riferimento Tylan 200 autorizzato in Francia, è di 42 giorni. Teoricamente, un tempo di attesa di 42 giorni consentirebbe di ridurre la velocità di rilascio di oltre il 250 %. Mentre questi calcoli teorici non sono scientificamente corroborati dai dati, è ragionevole presumere che un tempo di attesa di 42 giorni garantirebbe che i consumatori non siano esposti a residui preoccupanti se il volume di iniezione dovesse essere limitato a 2,5 ml per sito di iniezione.

Di conseguenza, e tenuto conto dei dati limitati e delle considerazioni summenzionate, il comitato ha ritenuto che l'armonizzazione dei tempi di attesa di 49 dei 50 prodotti interessati nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento, a un tempo di attesa di 42 giorni per carne e visceri di ovini, costituisca un approccio conservativo al fine di garantire la sicurezza dei consumatori [vale a dire, per garantire che i residui nel sito di iniezione risultino inferiori al LMR stabilito per la carne trattata con tilosina (100 µg/kg)].

Per gli ovini di peso superiore a 50 kg, il CVMP raccomanda di suddividere la dose in due siti di iniezione.

Deplezione dei residui nel latte ovino

Non sono stati presentati studi proprietari condotti sulla deplezione dei residui nelle pecore adulte. Tuttavia, sono stati messi a disposizione del CVMP due studi pubblicamente disponibili. Il primo studio è stato condotto con 50 mg/ml di tilosina (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Repubblica ceca)⁶. In questo studio, sette pecore adulte (merino slovacca) sono state trattate per via intramuscolare con 50 mg di tilosina base per ml a un dosaggio di 100 mg per 10 kg di peso corporeo, per cinque giorni consecutivi. I campioni di latte sono stati analizzati utilizzando un metodo di cromatografia liquida ad alte prestazioni con estrazione in fase solida. Sono stati rilevati residui di tilosina nel latte durante il trattamento ed erano inferiori al LMR stabilito per la tilosina nel latte vaccino (50 µg/kg) 36 ore dopo l'ultima somministrazione e non sono stati rilevati 48 ore dopo l'ultima dose di trattamento.

Un secondo studio è stato condotto con pecore Najdi adulte con 200 mg/ml di tilosina (Tylan 200)⁷. L'obiettivo di questo studio era quello di valutare la cinetica e il calo residuo della tilosina nel latte e nel plasma delle pecore adulte in lattazione, a seguito di una singola iniezione intramuscolare di tilosina alla dose di 10 mg/kg di peso corporeo. Tuttavia, non sono state fornite le effettive concentrazioni dei residui e lo studio è stato eseguito utilizzando una singola iniezione invece di iniezioni ripetute. Pertanto, il comitato ha concluso che i dati sono considerati di valore limitato nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento.

Mentre gli studi sui residui di cui sopra sono stati messi a disposizione, il latte ovino è considerato un prodotto alimentare secondario e i suoi tempi di attesa possono essere estrapolati da quelli per il latte vaccino in conformità alla linea guida del CVMP sui requisiti dei dati relativi alla sicurezza e ai residui

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)*.

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

per i medicinali veterinari farmaceutici destinati a specie minori e/o usi minori (MUMS)/mercato limitato (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Questo approccio è stato proposto da alcuni dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati, ed è avallato dal CVMP.

Inoltre, alla sua 66ª riunione, il JECFA ha riesaminato la tilosina e confrontato la deplezione dei residui di tilosina nel latte vaccino e ovino (JECFA, 2006⁸). I risultati mostrano che i residui di tilosina si riducono più rapidamente nel latte ovino, rispetto al latte vaccino. Due giorni dopo l'ultima dose, la tilosina non può più essere rilevata nel latte ovino. Pertanto, questi dati indicano che un'extrapolazione 1:1 del tempo di attesa per il latte vaccino a quello ovino è giustificata.

Discussione

Nell'ambito di applicazione della presente procedura di riferimento sono contemplati 50 prodotti. La formulazione di 49 dei prodotti interessati è molto simile. Per questi 49 prodotti, gli eccipienti elencati sono alcol benzilico e glicole propilenico (in concentrazioni leggermente differenti tra i prodotti) nonché concentrazioni ridotte di diversi regolatori del pH. Il rimanente prodotto contiene polietilenglicole 400 anziché glicole propilenico. Laddove differenze minime nelle concentrazioni degli stessi eccipienti sono state ritenute non impattanti sulla deplezione dei residui dal sito di iniezione, diversi solventi possono avere un effetto sulla viscosità delle formulazioni e, di conseguenza, influenzare l'assorbimento dei residui dal sito di iniezione. Dato che il sito di iniezione è il tessuto che determina il tempo di attesa, non è possibile giustificare l'extrapolazione dei dati sui residui da prodotti contenenti glicole propilenico a quello contenente polietilenglicole 400.

È stato messo a disposizione del CVMP uno studio sui residui conforme alla BPL con la soluzione iniettabile di tilosina, condotto negli ovini mediante somministrazione intramuscolare. Questo studio è stato condotto con il prodotto Tylosin/Anafasis, contenente alcool benzilico e glicole propilenico come eccipienti. Pertanto, i dati di questo studio non possono essere estrapolati all'unico prodotto contenente l'eccipiente polietilenglicole 400 (Tilocen, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A), per la ragione sopra menzionata. Sebbene in questo studio sia stata rilevata una serie di carenze [più specificatamente, il numero di animali trattati (n=3) era inferiore al numero richiesto in VICH GL 48, gli animali erano molto giovani (12 kg di peso corporeo medio) e anche il campionamento del sito di iniezione non includeva un campione della zona esterna], i risultati hanno mostrato che il sito di iniezione è il tessuto che determina il tempo di attesa e i risultati di questo studio sui residui sono stati utilizzati per stabilire i tempi di attesa per 49 dei 50 prodotti interessati.

Al giorno 21 dopo la somministrazione dell'ultima dose, le concentrazioni dei residui nel sito di iniezione erano tutte inferiori al LMR stabilito per la tilosina nella carne ovina pari a 100 µg/kg. Tuttavia, per ovviare a talune carenze nell'insieme di dati, è stato ritenuto necessario un ulteriore fattore di sicurezza del 30 %, con conseguente tempo di attesa di 28 giorni. Inoltre, poiché il prodotto può essere utilizzato negli ovini adulti, e quindi sarebbero richiesti volumi di iniezione maggiori, è stato teoricamente calcolato che un tempo di attesa più lungo di cinque giorni (ovvero, 33 giorni in totale) potrebbe spiegare l'aumento del volume necessario per trattare ovini fino a 50 kg di peso, con un volume massimo di 2,5 ml. Tuttavia, la velocità di assorbimento dal sito di iniezione dipende da una complessità di fattori e, senza dati specifici sui residui, è difficile quantificare l'influenza dell'aumento del volume/sito di iniezione sulla velocità di assorbimento.

È stato notato che per diversi prodotti all'interno della presente procedura di deferimento è attualmente stabilito un tempo di attesa di 42 giorni per carne e visceri. Il comitato ha ritenuto che l'armonizzazione dei tempi di attesa di 49 dei prodotti interessati nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento a un tempo di attesa di 42 giorni per carne e visceri provenienti da ovini costituisca un approccio conservativo al fine di garantire la sicurezza dei consumatori [ossia, che i

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

residui dal sito di iniezione siano inferiori al LMR stabilito per la carne trattata con tilosina (100 µg/kg)], in quanto un tempo di attesa di 42 giorni consentirebbe una diminuzione della velocità di rilascio superiore al 250 % e garantirebbe la sicurezza dei consumatori se il volume di iniezione dovesse essere limitato a 2,5 ml per sito di iniezione. Per gli ovini di peso superiore a 50 kg, tuttavia, il CVMP raccomanda di suddividere la dose in due siti di iniezione (volume massimo di iniezione per sito pari a 2,5 ml).

Per quanto riguarda la definizione dei tempi di attesa per il latte ovino, non sono stati presentati studi proprietari condotti sulla deplezione dei residui nelle pecore adulte. Tuttavia, sono stati messi a disposizione del CVMP due studi pubblicamente^{9,10} disponibili. Di questi due studi pubblicati, uno non ha fornito dati che possano essere utilizzati nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento. L'altro studio pubblicamente disponibile ha mostrato che i residui nel latte ovino erano inferiori ai LMR per la tilosina nel latte vaccino (50 µg/kg), 36 ore dopo l'ultima somministrazione, e non sono stati rilevati 48 ore dopo l'ultima dose di trattamento.

Il latte ovino, tuttavia, è considerato un prodotto alimentare secondario e i suoi tempi di attesa possono essere estrapolati da quelli per il latte vaccino in conformità alla linea guida del CVMP sui requisiti dei dati relativi alla sicurezza e ai residui per i medicinali veterinari farmaceutici destinati a specie minori e/o usi minori (MUMS)/mercato limitato (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1). Il prodotto di riferimento Tylan 200 ha un tempo di attesa di 108 ore per il latte ovino, il che costituisce lo stesso tempo di attesa per il latte vaccino nella maggior parte degli Stati membri per lo stesso prodotto. Di conseguenza, il CVMP propone di armonizzare il tempo di attesa per il latte dei prodotti interessati a 108 ore, seguendo l'approccio delineato nella linea guida summenzionata.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

Il CVMP è stato invitato a riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui per i medicinali veterinari contenenti tilosina presentati sotto forma di soluzione iniettabile per uso intramuscolare negli ovini e a raccomandare tempi di attesa per carne, visceri e latte derivati da ovini trattati.

Valutazione del beneficio

Sebbene l'efficacia dei prodotti interessati negli ovini non sia stata valutata in modo specifico nell'ambito del presente deferimento, i prodotti in esame sono considerati efficaci nel trattamento e nella prevenzione di infestazioni, tra cui infezioni respiratorie causate da microrganismi Gram-positivi e mastite causata da microrganismi Gram-positivi.

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori e il rischio ambientale per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati nella presente procedura di deferimento.

È stato individuato un rischio per quanto riguarda la durata dei tempi di attesa autorizzati per gli ovini (carne, visceri e latte) che, per alcuni prodotti, potrebbero essere non sufficienti a consentire ai residui di tilosina di scendere al di sotto dei LMR autorizzati in tutti i tessuti edibili entro la fine del tempo di attesa, mettendo così a rischio i consumatori di carne, visceri e latte di ovini trattati con questi prodotti.

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

Sulla base di uno studio proprietario condotto sulla deplezione dei residui nei tessuti di ovini, è stato possibile ricavare un tempo di attesa per la carne e i visceri di ovini di 42 giorni per 49 prodotti interessati. L'extrapolazione dei dati è stata effettuata sulla base della composizione degli eccipienti dei prodotti interessati.

Per il latte ovino, i dati della letteratura hanno mostrato che la deplezione dei residui di tilosina dal latte ovino è più rapida della deplezione dal latte vaccino. Conformemente alla linea guida del CVMP sui requisiti dei dati relativi alla sicurezza e ai residui per i medicinali veterinari farmaceutici destinati a specie minori e/o usi minori (MUMS)/mercato limitato (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), il tempo di attesa di 108 ore per il latte vaccino è stato anche stabilito come tempo di attesa per il latte ovino.

Per il prodotto contenente l'eccipiente polietilenglicole 400 (Tilocen, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A), non sono disponibili dati sulla deplezione dei residui idonei a stabilire un tempo di attesa per carne, visceri e latte di ovini.

Misure di gestione o attenuazione del rischio

Per garantire la sicurezza dei consumatori di alimenti e prodotti alimentari derivati da animali trattati con prodotti contenenti tilosina, la Commissione europea ha fissato i LMR per la tilosina nei tessuti edibili di ovini. Affinché i residui derivati da tilosina si riducano al di sotto dei LMR, deve essere concesso un tempo sufficiente tra il trattamento e la macellazione.

Il comitato ha ritenuto che per i 49 prodotti contenenti alcol benzilico e glicole propilenico, le differenze nelle concentrazioni non porteranno a velocità di assorbimento diverse dal sito di iniezione. Tuttavia, poiché il sito di iniezione è il tessuto che determina il tempo di attesa, per il prodotto contenente polietilenglicole 400 (Tilocen, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A), e in considerazione dell'effetto di questo eccipiente sulla viscosità del prodotto, non è possibile escludere una diversa velocità di assorbimento dei residui dal sito di iniezione. Pertanto, l'extrapolazione non è giustificata.

Uno studio sulla deplezione dei residui conforme alla BPL è stato presentato da uno dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio coinvolti nella procedura e, sebbene sia stata identificata una serie di carenze nel disegno dello studio, i dati hanno consentito di raccomandare un tempo di attesa di 42 giorni per carne e visceri per 49 dei 50 prodotti interessati, vale a dire, per i prodotti contenenti 50 mg/ml e 200 mg/ml di tilosina sotto forma di soluzione iniettabile per uso intramuscolare negli ovini, contenente alcol benzilico e glicole propilenico come eccipienti.

I dati della letteratura indicavano che la deplezione dei residui dal latte ovino è più rapida rispetto al latte vaccino. Il latte ovino è considerato un prodotto alimentare secondario e, conformemente alla linea guida del CVMP sui requisiti dei dati relativi alla sicurezza e ai residui per i medicinali veterinari farmaceutici destinati a specie minori e/o usi minori (MUMS)/mercato limitato (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), l'extrapolazione può essere effettuata dal latte vaccino al latte ovino. Seguendo questo approccio, è possibile stabilire un tempo di attesa di 108 ore per il latte ovino.

Il CVMP ha preso in considerazione un'ulteriore misura di attenuazione del rischio limitando i volumi massimi di iniezione a 2,5 ml per gli ovini con un peso corporeo pari o inferiore a 50 kg. Per gli ovini oltre i 50 kg di peso corporeo, il CVMP raccomanda di suddividere la dose in due siti di iniezione.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Dopo aver esaminato i motivi del deferimento e i dati disponibili, il CVMP è giunto alla conclusione che per 49 dei 50 prodotti (ossia tutti quelli contenenti alcol benzilico e glicole propilenico come eccipienti), i tempi di attesa per la carne e i visceri derivati dagli ovini trattati devono essere modificati in 42 giorni e i tempi di attesa per il latte derivato da ovini trattati devono essere modificati in 108 ore al fine di garantire la sicurezza dei consumatori.

Nel complesso, per questi 49 medicinali veterinari interessati, il rapporto rischi/benefici rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto (cfr. allegato III).

Per il prodotto Tilocen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos SA) contenente tilosina presentato sotto forma di soluzione iniettabile per uso nella specie bersaglio degli ovini e contenente polietilenglicole 400, non erano disponibili dati che potessero essere utilizzati per determinare tempi di attesa adeguati che possano garantire che, 42 giorni dopo il trattamento, i residui siano inferiori ai LMR stabiliti per la tilosina negli ovini.

Pertanto, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici per il medicinale veterinario Tilocen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos SA) contenente tilosina presentato sotto forma di soluzione iniettabile per uso nella specie bersaglio degli ovini e contenente polietilenglicole 400 non sia favorevole in assenza di dati sulla deplezione dei residui negli ovini idonei a giustificare un tempo di attesa di 42 giorni per carne e visceri di ovini e di 108 ore per il latte ovino. Di conseguenza, per questo prodotto il comitato raccomanda la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti al fine di eliminare qualsiasi riferimento alle specie bersaglio degli ovini.

Motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei fogli illustrativi

Considerando che:

- dai dati forniti la formulazione di 49 dei prodotti interessati è molto simile. Per questi 49 prodotti, gli eccipienti elencati sono alcol benzilico e glicole propilenico, nonché concentrazioni ridotte di diversi regolatori del pH. Le differenze nelle concentrazioni di alcol benzilico e glicole propilenico, e nei regolatori del pH, sono state ritenute non impattanti sull'assorbimento dei residui dal sito di iniezione. Per un solo prodotto interessato (Tilocen, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A) è stato usato il solvente polietilenglicole 400 al posto del glicole propilenico. Dato che le viscosità del glicole propilenico e del polietilenglicole 400 sono diverse, non si può escludere un impatto significativo sull'assorbimento e sulla deplezione dei residui dal sito di iniezione e, di conseguenza, sui tempi di attesa;
- è stato presentato uno studio sui residui conforme alla BPL condotto con soluzione iniettabile di tilosina, utilizzata per via intramuscolare negli ovini, e da cui è possibile stabilire i tempi di attesa per carne e visceri di ovini trattati per 49 prodotti interessati, vale a dire quelli contenenti gli eccipienti alcol benzilico e glicole propilenico. Questo tempo di attesa è stato ritenuto adeguato e sicuro per il consumatore nella misura in cui il volume di iniezione sia limitato;
- non è stato messo a disposizione uno studio adeguato sulla deplezione dei residui, i cui risultati possano essere estrapolati al prodotto interessato Tilocen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A) contenente tilosina presentato sotto forma di soluzione iniettabile per uso nella specie bersaglio degli ovini e contenente polietilenglicole 400 come eccipiente;
- il latte ovino è un prodotto alimentare secondario e i suoi tempi di attesa possono essere estrapolati da quelli per il latte vaccino. Inoltre, i dati pubblicamente disponibili hanno mostrato che i residui nel latte ovino si esauriscono più rapidamente rispetto al latte vaccino e non possono essere rilevati 48 ore dopo l'ultima dose di trattamento;
- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per carne, visceri e latte derivanti da ovini trattati debbano essere modificati al fine di garantire la sicurezza dei consumatori

per tutti i medicinali veterinari interessati, come indicato nell'allegato I, ad eccezione di Tilocen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A);

- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per carne, visceri e latte derivanti da ovini trattati non possano essere stabiliti per Tilocen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: A. Nikolakopoulos S.A), come indicato nell'allegato I;

il CVMP ha raccomandato variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti tilosina presentati sotto forma di soluzione iniettabile per uso intramuscolare negli ovini, al fine di modificare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi in linea con le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto riportate nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

A. Per Tilocen incluso nell'allegato I (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Nikolakopoulos S.A)

Tutti i riferimenti alla specie bersaglio degli ovini devono essere eliminati dal riassunto delle caratteristiche del prodotto, dall'etichettatura e dal foglio illustrativo.

B. Per tutti gli altri prodotti inclusi nell'allegato I

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per gli ovini oltre i 50 kg di peso corporeo, l'iniezione deve essere suddivisa in due siti di iniezione (volume massimo di iniezione pari a 2,5 ml per sito di iniezione).

4.11 Tempo(i) di attesa

Ovini

Carne e visceri: 42 giorni.

Latte: 108 ore

Etichettatura

8. TEMPO DI ATTESA

Ovini

Carne e visceri: 42 giorni.

Latte: 108 ore

Foglio illustrativo

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Per gli ovini oltre i 50 kg di peso corporeo, l'iniezione deve essere suddivisa in due siti di iniezione (volume massimo di iniezione pari a 2,5 ml per sito di iniezione).

10. TEMPO DI ATTESA

Ovini

Carne e visceri: 42 giorni.

Latte: 108 ore