

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi ta' annimali, mnejn jingħata, l-applikanti u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Metodu ta' amministrazzjoni
Franza	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Franza	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Franza	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Franza	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Franza	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Id-Danimarka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Id-Danimarka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Id-Danimarka	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Baži tat-tilosina	50 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Qtates, frat, klieb, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, klieb, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Baži tat-tilosina	50 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Qtates, frat, klieb, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Bulgarija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Ġermanja	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Ġermanja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Ġermanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Greċja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Greċja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tartrat tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Greċja	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Greċja	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tartrat tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, nagħaġ, ħnieżer, klieb, qtates	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Greċja	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tartrat tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, nagħaġ, ħnieżer, klieb, qtates	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Latvja	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püünsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli.
Il-Latvja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Litwanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Baži tat-tilosina	50 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Qtates, frat, klieb, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Litwanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ożkoms	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Polonja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Polonja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Polonja	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	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Portugall	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Il-Portugall	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Ir-Rumanija	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tartrat tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tartrat tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80	Pharmasin 200 mg/ml	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż,	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Metodu ta' amministrazzjoni
	2600 Antwerpen Belgium					ħnieżer, nagħaġ	
Ir-Rumanija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Awstrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Awstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Awstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, klieb, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Awstrija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Estonja	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Estonja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Metodu ta' amministrazzjoni
L-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	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Irlanda	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Italja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Italja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Ungerija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
L-Ungerija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Spanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Spanja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż, ħnieżer, nagħaġ	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli
Spanja	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Baži tat-tilosina	200 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, mogħoż,	Nagħaġ: Minn ġol-muskoli

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal- awtorizzazzjoni għat- tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animali	Metodu ta' amministrazzjoni
	08028 Barcelona Spain	PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO				ħnieżer, nagħaġ	

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tikkettar u fuljetti ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti mediċinali veterinarji li fihom it-tilosina ppreżentati bħala soluzzjoni għall-injezzjoni li għandhom jingħataw lin-nagħaġ (ara l-Anness I)

1. Introduzzjoni

It-tilosina hija antibijotiku makrolidu prodott minn *Streptomyces fradiae*. Huwa attiv l-iktar kontra batterji Gram-pożittivi u mikoplażmi. Huwa ineffettiv kontra Enterobacteriaceae. It-tilosina u l-imluha fosfati u tartrati tiegħu jintużaw f'mediċini veterinarji għall-kura ta' kundizzjonijiet ikkawżati minn organiżmi sensittivi. Dan jista' jingħata mill-ħalq jew b'mod parenterali. Il-makrolidi huma kkategorizzati bħala antimikrobiċi kritikament importanti kemm fil-mediċina tal-bniedem kif ukoll f'dik veterinarja, madankollu t-tilosina ma tintużax fil-mediċina tal-bniedem.

Ġiet ippreżentata applikazzjoni skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, jiġifieri, applikazzjoni ġenerika għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont il-proċedura decentralizzata għall-prodott mediċinali veterinarju Tylojectin, li fih 200 mg tat-tilosina għal kull ml, bi Franza bħala l-Istat Membru ta' Referenza (FR/V/0323/001/DC). Il-prodott ta' referenza huwa Tylan 200 soluzzjoni għall-injezzjoni, li ġie awtorizzat f'diversi Stati Membri.

L-applikazzjoni tal-prodott ġeneriku (Tylojectin) kienet tikkonċerna l-frat, il-ħnieżer, in-nagħaġ u l-mogħoż bħala l-ispeċi fil-mira, li hija konformi mal-prodott ta' referenza kif awtorizzat fi Franza (Tylan 200). Madankollu, f'xi Stati Membri, inklużi n-Netherlands, il-prodott ta' referenza ma ġiex awtorizzat għall-użu fin-nagħaġ.

Il-perjodu ta' tiżmim tal-laħam tan-nagħaġ propost għall-prodott ġeneriku Tylojectin kien ta' 42 jum, f'konformità mal-prodott ta' referenza Franċiż, Tylan 200.

Mill-informazzjoni dwar il-prodott ta' referenza (Tylan 200) ipprovduta mill-Istat Membru ta' Referenza Franza, irriżulta biċ-ċar li l-perjodu ta' tiżmim għan-nagħaġ kien ibbażat fuq estrapolazzjoni mill-perjodu ta' tiżmim għall-frat ta' 28 jum. L-ebda *data* speċifika dwar ir-residwi ma kienet disponibbli għall-ispeċi fil-mira n-nagħaġ.

Skont il-leġiżlazzjoni attwali u l-linji gwida rilevanti, il-perjodi ta' tiżmim għal-limiti massimi ta' residwi għandhom jiġu stabbiliti fuq il-bażi ta' *data* dwar it-tnaqqis tar-residwi speċifika għall-ispeċi għall-ispeċi ewlenin kollha li jipproduċu l-ikel. In-nagħaġ (laħam) jitqiesu bħala speċi ewlenija li tipproduċi l-ikel. Il-linja gwida tas-CVMP dwar rekwiżiti ta' *data* ta' sigurtà u residwi għal prodotti mediċinali veterinarji farmaċewtiċi maħsuba għal użu minuri jew speċi minuri (MUMS)/suq limitat (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ tippermetti l-estrapolazzjoni tal-perjodu ta' tiżmim bejn speċi ta' annimali, iżda biss minn speċi ewlenin għal speċi minuri.

Fin-nuqqas ta' *data* dwar it-tnaqqis tar-residwi fl-ispeċi ewlenin in-nagħaġ, in-Netherlands ikkunsidra li l-perjodu ta' tiżmim għan-nagħaġ tal-prodott ta' referenza (Tylan 200) ma ġiex iġġustifikat b'mod adegwat. Għalhekk, l-adekwatezza tal-perjodu ta' tiżmim għan-nagħaġ tal-prodott ta' referenza mhijiex ċerta.

Ġie nnutat li hemm perjodi ta' tiżmim approvati differenti għan-nagħaġ (ħalib, laħam u ġewwieni) għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom it-tilosina ppreżentati bħala soluzzjoni għall-injezzjoni li għandha tingħata lin-nagħaġ fl-UE kollha, eż. laħam u ġewwieni tan-nagħaġ minn 8 ijiem sa 42 jum; ħalib tan-

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

nagħaġ minn 4 ijiem sa 7 ijiem. Għalhekk, in-Netherlands ikkunsidra li huwa meħtieġ li l-kwistjoni tiġi riferuta lis-CVMP fl-interessi tal-protezzjoni tas-sigurtà tal-konsumatur fl-Unjoni, u talab lill-Kumitat biex jirrieżamina d-*data* kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi u rrakkomanda perjodi ta' tiżmim għan-nagħaġ (laħam u ġewwieni, u ħalib).

2. Diskussjoni dwar id-*data* disponibbli

Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva

Waslet informazzjoni dwar il-kompożizzjoni tal-prodotti affettwati ($n=50$). Għal tlieta mill-prodotti, il-koncentrazzjoni tat-tilosina hija 50 mg/ml, filwaqt li għas-47 prodott l-oħra hija 200 mg/ml.

Irrispettivament mill-qawwa tat-tilosina, il-formulazzjoni ta' 49 mill-prodotti kkonċernati hija simili ħafna. Għal dawn id-49 prodott, l-eċċipjenti elenkati huma l-alkoħol benżiliku u l-glikol propileniku (f'koncentrazzjonijiet li huma kemxejn differenti bejn il-prodotti), kif ukoll koncentrazzjonijiet żgħar ta' regolaturi oħra tal-pH. F'dan il-grupp ta' 49 prodott, il-biċċa l-kbira tal-prodotti fihom il-baži tat-tilosina bħala sustanza attiva, filwaqt li ħames prodotti biss fihom it-tartrat tat-tilosina. L-għamliet kimiċi tas-sustanza attiva, li huma baži jew tartrat tat-tilosina, ġew ikkunsidrati li għandhom imġiba simili (FAO, 2006²), u t-tilosina li hija baži dgħajfa b' pK_a ta' 7.73, tista' tkun mistennija li tjonizza u tiffurma mluħa taħt kundizzjonijiet fiżjoloġiċi (jiġifieri f'pH ta' 7.4). Għalhekk, l-għamla kimika ma titqiesx li taffettwa l-assorbiment ta' residwi mit-tessuti (inkluż is-sit tal-injezzjoni). Id-differenzi fil-koncentrazzjonijiet tal-alkoħol benżiliku u l-glikol propileniku, u f'regolaturi tal-pH, tqiesu wkoll li m'għandhomx impatt fuq l-assorbiment tar-residwi mit-tessuti u s-sit tal-injezzjoni.

Għal prodott wieħed (Tilocen), intuża s-solvent polietilenglikol 400 minflok il-glikol propileniku. Filwaqt li differenzi żgħar fil-koncentrazzjonijiet tal-istess eċċipjenti tqiesu li m'għandhomx impatt fuq it-tnaqqis tar-residwi, solventi differenti jista' jkollhom effett fuq il-viskożità tal-formulazzjonijiet li jistgħu jaffettwaw l-assorbiment. Fil-fatt, *data* ppubblikata wriet li r-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni hija proporzjonali b'mod invers għall-viskożità tal-prodott, jiġifieri aktar ma tkun għolja l-viskożità, aktar tkun bil-mod ir-rata ta' assorbiment (Kakemi *et al.*, 1972³). Minħabba li l-viskożitajiet tal-glikol propileniku u l-polietilenglikol 400 huma differenti, ma jistax jiġi eskluż impatt sinifikanti fuq l-assorbiment u t-tnaqqis tar-residwi, u konsegwentement fuq il-perjodi ta' tiżmim meħtieġa għal soluzzjonijiet tat-tilosina għall-injezzjonijiet b'dawn l-eċċipjenti differenti.

Tnaqqis tar-residwi fil-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ

Ġew sottomessi żewġ studji dwar it-tnaqqis tar-residwi minn tnejn mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati. Ma setgħux jintużaw riżultati minn wieħed mill-istudji, peress li d-*data* dwar il-koncentrazzjonijiet tar-residwi fis-sit tal-injezzjoni kienet nieqsa. L-istudju l-ieħor li ġie sottomess kien studju dwar ir-residwi konformi mal-GLP b'soluzzjoni tat-tilosina għall-injezzjoni, li sar fin-nagħaġ permezz ta' għoti ġol-muskoli. Dan l-istudju sar bil-prodott Tylosin/Anafasis, li fih l-alkoħol benżiliku u l-glikol propileniku bħala eċċipjenti. Minn dan l-istudju, is-sit tal-injezzjoni ġie kkonfermat bħala l-perjodu ta' tiżmim li jiddetermina t-tessut. *Data* minn dan l-istudju ma setgħetx tintuża bħala baži għall-estrapolazzjoni tal-perjodu ta' tiżmim għall-uniku prodott li fih l-eċċipjent polietilenglikol 400 (Tilocen, detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A), minħabba li ma jistgħux jiġu esklużi d-differenzi bejn l-assorbiment ta' residwi mis-sit tal-injezzjoni għal dawn iż-żewġ

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.

prodotti (jiġifieri minhabba d-differenzi fil-viskożitajiet minn prodotti b'eċċipjenti differenti), kif imsemmi fis-sezzjoni ta' hawn fuq.

Ir-riżultati minn dan l-istudju tar-residwi ntuzaw biex jiġu stabbiliti l-perjodi ta' tiżmim għall-bqija tad-49 mill-50 prodott ikkonċernati, jiġifieri għal daww il-prodotti kollha kkunsidrati li huma komparabbli b'mod kwalitattiv fir-rigward tal-eċċipjenti.

L-istudju tar-residwi twettaq f'nagħaġ b'doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem (bw), li ngħatat kull 12-il siegħa għal 3 ijiem konsekuttivi. Il-konċentrazzjonijiet tat-tilosina fit-tessuti (muskolu, xaħam, fwied, kliewi, u sit tal-injezzjoni) ġew imkejja fil-jiem 3, 7, 10 u 21 wara l-kura permezz ta' metodu vvalidat ta' kromatografija likwida ta' prestazzjoni għolja. Il-kura u d-doża rakkomandati ta' Tylosin/Anafasis hija ta' 10 mg/kg bw għal 3-5 ijiem, għalkemm il-biċċa l-kbira tal-prodotti jirrakkomandaw biss 3 ijiem ta' kura. Peress li l-annimali fl-istudju ġew ikkurati darbtejn kuljum, għall-kuntrarju ta' darba kuljum kif normalment rakkomandat, id-disinn tal-istudju jista' jitqies li jirrappreżenta l-aġar xenarju possibbli. F'dan l-istudju, madankollu, ġew identifikati nuqqasijiet addizzjonali, u dawn kienu li l-għadd ta' annimali kkurati (n=3) kien taħt in-numru meħtieġ f'VICH GL 48⁴, l-annimali kienu żgħar ħafna (12 kg bw medju), u anke t-tehid ta' kampjuni tas-sit tal-injezzjoni ma kienx jinkludi kampjun taċ-ċrieki ta' barra.

Wara analiżi tad-*data* dwar ir-residwi għas-sit tal-injezzjoni permezz tas-software statistiku rakkomandat tal-EMA (WT 1.4), ġie konkluż li mhux ir-rekwiżiti statistiċi kollha (jiġifieri, it-test F) ġew issodisfatti. Għalhekk il-Kumitat uża l-metodu "alternattiv" biex jiġi ddeterminat il-perjodu ta' tiżmim, f'konformità man-nota tas-CVMP għal gwida dwar l-approċċ lejn l-armonizzazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim (EMA/CVMP/036/95)⁵. Fil-jum 21 wara li tkun ingħatat l-aħħar doża, il-konċentrazzjonijiet tar-residwi fil-kampjuni kollha tas-sit tal-injezzjoni kienu taħt il-limitu massimu ta' residwi (MRL) stabbilit għat-tilosina fil-laħam tan-nagħaġ ta' 100 µg/kg. Fattur ta' sigurtà addizzjonali ta' 30 % kien ikkunsidrat neċessarju minhabba l-għadd limitat ta' annimali kkurati (n=3), il-piż tagħhom (medja ta' 12 kg bw) u, konsegwentement, il-volum żgħir tal-injezzjoni meħtieġ biex jikkura dawn it-tliet iħrief (0.6 ml), flimkien man-nuqqas ta' analiżi tal-kampjuni taċ-ċrieki ta' siti tal-injezzjoni, li jirriżulta f'perjodu ta' tiżmim ta' 28 jum.

Ta' min jinnota li dan il-prodott jista' jintuza f'nagħaġ adulti u li n-nagħaġ adulti jkunu jeħtieġu kura b'volumi akbar tal-injezzjoni. Peress li l-perjodu ta' tiżmim huwa stabbilit billi titqies il-persistenza tar-residwi fis-siti tal-injezzjoni, u volum akbar tal-injezzjoni jista' jikkawża residwi lokali oġġla fis-siti tal-injezzjoni, ikun meħtieġ perjodu ta' tiżmim itwal għal nagħaġ adulti kkurati bit-tilosina ġol-muskoli. Billi, skont l-istandards attwali, għandhom jitwettqu studji dwar it-tnaqqis tar-residwi f'annimali li huma rappreżentattivi tal-popolazzjoni fil-mira, ma kienx possibbli li tinkiseb *data* bħal din fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' referenza. Għalhekk, għażla biex jingħeleb in-nuqqas ta' *data* f'nagħaġ adulti tkun li jiġi limitat il-volum tal-injezzjoni, għall-volum użat fl-istudju dwar ir-residwi disponibbli b'Tylosin/Anafasis (ta' 0.6 ml). Madankollu, peress li l-limitazzjoni tal-volum tal-injezzjoni tkun teħtieġ li l-annimali adulti jiġu injettati minn 8 sa 10 darbiet għal kull doża ta' kura, dan mhuwiex ikkunsidrat xieraq għal kunsiderazzjonijiet kemm prattiċi kif ukoll tal-benessri tal-annimali.

Mid-*data* disponibbli dwar ir-residwi, il-kura ta' nagħaġ ta' 50 kg tkun teħtieġ volum tal-injezzjoni ta' 2.5 ml. Dan jirrappreżenta depożitu fis-sit tal-injezzjoni ta' madwar erba' darbiet l-ammont ta' tilosina użat fl-istudju dwar ir-residwi disponibbli, ta' 0.6 ml. Mill-istudju dwar ir-residwi disponibbli, ġiet iddeterminata half-life ($T_{1/2}$) ta' madwar jumejn għall-assorbiment mis-sit tal-injezzjoni. Jekk, teoretikament, injezzjoni akbar ikollha l-istess rata ta' assorbiment kif stabbilita għal volum ta' 0.6 ml,

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](#)

allura jkun meħtieġ li l-perjodu ta' tiżmim jiġi estiż b'madwar 5 ijiem, jiġifieri total ta' 33 jum (li jirriżulta minn 21 jum, flimkien ma' medda ta' sigurtà ta' 30 %, u l-5 ijiem addizzjonali). Madankollu, ġie rrapportat li r-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni tiddependi minn numru ta' fatturi (eż. volum tal-injezzjoni, eċċipjenti, lipofiliċità tas-sustanza attiva), u mingħajr *data* speċifika dwar ir-residwi, huwa diffiċli li tiġi kkwantifikata l-influwenza taż-żieda fil-volum tal-injezzjoni/tas-sit tal-injezzjoni fuq ir-rata ta' assorbiment.

Ta' min jinnota li l-perjodu ta' tiżmim għal-laħam tan-nagħaġ għal hafna mill-prodotti li jaqgħu taħt il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura, inkluż il-prodott ġeneriku Tylovecin u l-prodott ta' referenza Tylan 200 kif awtorizzat fi Franza, huwa ta' 42 jum. Teoretikament, perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum jakkomoda għal tnaqqis fir-rata ta' rilaxx ta' aktar minn 250 %. Filwaqt li dawn il-kalkoli teoretiċi mhumie xjentifikament sostanzjati mid-*data*, huwa raġonevoli li wieħed jassumi li perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum jiżgura li l-konsumaturi ma jkunux esposti għal residwi ta' tħassib jekk il-volum tal-injezzjoni kellu jiġi ristrett għal 2.5 ml għal kull sit tal-injezzjoni.

Għalhekk, u fid-dawl tad-*data* limitata u l-kunsiderazzjonijiet imsemmija hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-armonizzazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim ta' 49 mill-50 prodott ikkonċernati fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza, għal perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ, tkun approċċ konservattiv biex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumatur (jiġifieri, biex jiġi żgurat li r-residwi fis-sit tal-injezzjoni jkunu inqas mill-MRL stabbilit għal-laħam tat-tilosina (100 µg/kg)).

Għan-nagħaġ aktar minn 50 kg, is-CVMP jirrakkomanda li d-doża tinqasam f'żewġ siti tal-injezzjoni.

Tnaqqis tar-residwi fil-ħalib tan-nagħaġ

Ma ġie ppreżentat l-ebda studju dwar it-tnaqqis tar-residwi proprjetarji fin-nagħaġ. Madankollu, saru disponibbli għas-CVMP żewġ studji disponibbli pubblikament. L-ewwel studju sar b'50 mg/ml tilosina (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, ir-Repubblika Ċeka)⁶. F'dan l-istudju, seba' nagħġiet (merino Slovakk) ġew ikkurati ġol-muskolu b'bażi tat-tilosina ta' 50 mg għal kull ml f'dożaġġ ta' 100 mg għal kull 10 kg bw, għal ħamest ijiem konsekuttivi. Il-kampjuni tal-ħalib ġew analizzati permezz ta' metodu tal-kromatografija likwida bi prestazzjoni għolja b'fażi ta' estrazzjoni solida. Matul il-kura nstabu residwi tat-tilosina fil-ħalib, u kienu taħt l-MRL stabbilit għat-tilosina fil-ħalib tal-frat (50 µg/kg) 36 siegħa wara l-aħħar għoti, u ma ġewx identifikati 48 siegħa wara l-aħħar doża ta' kura.

It-tieni studju twettaq b'nagħaġ Najdi b'200 mg/ml tilosina (Tylan 200)⁷. L-oġġettiv ta' dan l-istudju kien li jiġu evalwati l-kinetika, u t-tnaqqis tar-residwi tat-tilosina fil-ħalib u fil-plażma tan-nagħaġ li qed ireddegħu, wara injezzjoni waħda ġol-muskoli tat-tilosina bid-doża ta' 10 mg/kg bw. Madankollu, il-konċentrazzjonijiet attwali tar-residwi ma nġatawx, u l-istudju sar permezz ta' injezzjoni waħda minflok injezzjonijiet ripetuti. Għalhekk, il-Kumitat ikkonkluda li d-*data* titqies li għandha valur limitat għall-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza.

Filwaqt li l-istudji dwar ir-residwi msemija hawn fuq saru disponibbli, il-ħalib tan-nagħaġ huwa kkunsidrat bħala prodott tal-ikel minuri, u l-perjodi ta' tiżmim għall-ħalib tan-nagħaġ jistgħu jiġu estrapolati minn daww għall-ħalib tal-baqar skont il-linja gwida tas-CVMP dwar rekwiżiti ta' *data* ta' sigurtà u residwi għal prodotti mediċinali veterinarji farmaċewtiċi maħsuba għal użu minuri jew speċi minuri (MUMS)/suq limitat (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Dan l-approċċ ġie propost minn xi wħud mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati, u huwa appoġġat mis-CVMP.

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

Barra minn hekk, fis-66 laqgħa tiegħu, JECFA rrieżamina t-tilosina u qabbel it-tnaqqis tar-residwi tat-tilosina fil-ħalib tal-baqar u tan-nagħaġ (JECFA, 2006⁸). Ir-riżultati juru li r-residwi tat-tilosina jonqsu aktar malajr fil-ħalib tan-nagħaġ, milli fil-ħalib tal-baqar. Jumejn wara l-aħħar doża, it-tilosina ma setgħetx tibqa' tinstab fil-ħalib tan-nagħaġ. Għalhekk, din id-*data* tindika li estrapolazzjoni ta' 1:1 tal-perjodu ta' tiżmim tal-ħalib mill-baqar għan-nagħaġ hija ġġustifikata.

Diskussjoni

Hemm 50 prodott fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza. Il-formulazzjoni ta' 49 mill-prodotti kkonċernati hija simili ħafna. Għal dawn id-49 prodott, l-eċċipjenti elenkati huma alkoħol benziliku u glikol propileniku (f'konċentrazzjonijiet li huma kemxejn differenti bejn il-prodotti), kif ukoll konċentrazzjonijiet żgħar ta' regolaturi differenti tal-pH. Il-prodott li jifdal fih polietilenglikol 400 minflok glikol propileniku. Filwaqt li differenzi żgħar fuq konċentrazzjonijiet tal-istess eċċipjenti ġew ikkunsidrati li m'għandhomx impatt fuq it-tnaqqis tar-residwi mis-sit tal-injezzjoni, solventi differenti jista' jkollhom effett fuq il-viskożità tal-formulazzjonijiet, u konsegwentement jaffettwaw l-assorbiment tar-residwi mis-sit tal-injezzjoni. Minħabba li s-sit tal-injezzjoni huwa l-perjodu ta' tiżmim li jiddetermina t-tessut, l-estrapolazzjoni ta' *data* tar-residwi minn prodott li fihom glikol propileniku għal dik li fiha polietilenglikol 400 ma tistax tiġi ġġustifikata.

Sar disponibbli għas-CVMP studju tar-residwi konformi mal-GLP b'soluzzjoni tat-tilosina għall-injezzjoni, imwettaq fin-nagħaġ permezz ta' għoti ġol-muskoli. Dan l-istudju twettaq bil-prodott Tylosin/Anafasis, li fih l-alkoħol benziliku u l-glikol propileniku bħala eċċipjenti. Għalhekk, ma setgħetx tiġi estrapolata *data* minn dan l-istudju għall-uniku prodott li fih l-eċċipjent polietilenglikol 400 (Tilocen, detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A), għar-raġuni msemija hawn fuq. Għalkemm ġew identifikati għadd ta' nuqqasijiet minn dan l-istudju (b'mod aktar speċifiku li l-għadd ta' annimali kkurati (n=3) kien inqas min-numru meħtieġ f'VICH GL 48, l-annimali kienu żgħar ħafna (medja ta' 12 kg bw), u anke l-kampjunar tas-sit tal-injezzjoni ma kienx jinkludi kampjun taċ-ċrieki ta' barra), ir-riżultati wrew li s-sit tal-injezzjoni huwa l-perjodu ta' tiżmim li jiddetermina t-tessut u r-riżultati minn dan l-istudju dwar ir-residwi ntuzaw biex jiġu stabbiliti perjodi ta' tiżmim għal 49 mill-50 prodott ikkonċernat.

Fil-jum 21 wara li tkun ingħatat l-aħħar doża, il-konċentrazzjonijiet tar-residwi fis-sit tal-injezzjoni kienu kollha taħt l-MLR stabbilit għat-tilosina fil-laħam tan-nagħaġ, ta' 100 µg/kg. Madankollu, sabiex jiġu indirizzati ċerti nuqqasijiet fis-sett ta' *data*, ġie kkunsidrat li hemm bżonn ta' fattur ta' sigurtà addizzjonali ta' 30 %, u dan irriżulta f'perjodu ta' tiżmim ta' 28 jum. Barra minn hekk, peress li l-prodott jista' jintuza f'nagħaġ adulti, u mbagħad ikunu meħtieġa volumi akbar tal-injezzjoni, teoretikament ġie kkalkulat li perjodu ta' tiżmim itwal ta' ħamest ijiem (jiġifieri, total ta' 33 jum) jista' jammonta għall-volum miżjud meħtieġ għall-kura tan-nagħaġ sa 50 kg ta' piż, b'volum massimu ta' 2.5 ml. Madankollu, ir-rata ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni tiddependi minn kumplessità ta' fatturi, u mingħajr *data* speċifika dwar ir-residwi, huwa diffiċli li tiġi kkwantifikata l-influenza taż-żieda fil-volum tal-injezzjoni/tas-sit tal-injezzjoni fuq ir-rata ta' assorbiment.

Huwa nnutat li perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum għal-laħam u l-ġewwieni huwa attwalment stabbilit għal diversi prodotti fi ħdan din il-proċedura ta' referenza. Il-Kumitat ikkunsidra li l-armonizzazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim ta' 49 mill-prodotti kkonċernati fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza għal perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ, tkun approċċ konservattiv biex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumatur (jiġifieri, li r-residwi mis-sit tal-injezzjoni jkunu inqas mill-MRL stabbilit għal-laħam tat-tilosina (100 µg/kg)), billi perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum jakkomoda għal tnaqqis fir-rata ta' rilaxx ta' aktar minn 250 % u jiżgura s-sigurtà tal-konsumatur jekk il-volum tal-injezzjoni kellu jiġi ristrett għal 2.5 ml għal kull sit tal-injezzjoni. Għan-nagħaġ aktar minn

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

50 kg, madankollu, is-CVMP jirrakkomanda li d-doża tinqasam f'żewġ siti tal-injezzjoni (il-volum massimu tal-injezzjoni għal kull sit ta' 2.5 ml).

Rigward l-istabbiliment ta' perjodi ta' tiżmim għall-ħalib tan-nagħaġ, ma għie ppreżentat l-ebda studju dwar it-tnaqqis tar-residwi proprjetarji tan-nagħaġ. Madankollu, żewġ studji disponibbli pubblikament^{9,10} saru disponibbli għas-CVMP. Minn dawn iż-żewġ studji ppubblikati, wieħed ma pprovdix *data* li tista' tintuża fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza. L-istudju l-ieħor disponibbli pubblikament wera li r-residwi fil-ħalib tan-nagħaġ kienu taħt l-MRLs għat-tilosina fil-ħalib tal-frat (50 µg/kg), 36 siegħa wara l-aħħar għoti, u ma għewx identifikati 48 siegħa wara l-aħħar doża tal-kura.

Madankollu, il-ħalib tan-nagħaġ huwa kkunsidrat bħala prodott tal-ikel minuri, u l-perjodi ta' tiżmim għall-ħalib tan-nagħaġ jistgħu jiġu estrapolati minn dawk għall-ħalib tal-baqar, skont il-linja gwida tas-CVMP dwar rekwiżiti ta' *data* ta' sigurtà u residwi għal prodotti mediċinali veterinarji farmaċewtiċi maħsuba għal użu minuri jew speċi minuri (MUMS)/suq limitat (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Il-prodott ta' referenza Tylan 200 għandu perjodu ta' tiżmim tal-ħalib tan-nagħaġ ta' 108 sigħat, u dan huwa l-istess perjodu ta' tiżmim għall-ħalib tal-frat fil-biċċa l-kbira tal-Istati Membri għall-istess prodott. Konsegwentement, is-CVMP qed jipproponi li jiġi armonizzat il-perjodu ta' tiżmim tal-ħalib għall-prodotti kkonċernati għal 108 sigħat skont l-approċċ deskritt fil-linji gwida msemmija hawn fuq.

3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Introduzzjoni

Is-CVMP intalab jirrieżamina d-*data* kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom it-tilosina ppreżentati bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu ġol-muskoli fin-nagħaġ u rrakkomanda perjodi ta' tiżmim għal-laħam, il-ġewwieni u l-ħalib derivati minn nagħaġ ikkurati.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Filwaqt li l-effikaċja tal-prodotti kkonċernati fin-nagħaġ ma għietx speċifikament ivvalutata bħala parti minn din ir-referenza, il-prodotti li qed jiġu vvalutati huma kkunsidrati effettivi fil-kura u l-prevenzjoni ta' infestazzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn mikroorganiżmi Gram pożittivi, u mastite kkawżata minn mikroorganiżmi Gram pożittivi.

Valutazzjoni tar-riskji

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimal fil-mira, is-sigurtà tal-utent, u r-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati ma għewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' referenza.

Għie identifikat riskju rigward it-tul tal-perjodi ta' tiżmim awtorizzati għan-nagħaġ (laħam, ġewwieni u ħalib), li, għal xi prodotti, jista' jkun insuffiċjenti biex ir-residwi tat-tilosina jaqgħu taħt l-MRLs awtorizzati fit-tessuti kollha li jittiekl sal-aħħar tal-perjodu ta' tiżmim, u b'hekk joħloq riskju għall-konsumaturi tal-laħam, il-ġewwieni u l-ħalib min-nagħaġ ikkurati b'dawn il-prodotti.

Abbażi ta' studju dwar it-tnaqqis tar-residwi proprjetarji f'tessuti tan-nagħaġ, jista' jiġi derivat perjodu ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ ta' 42 jum għad-49 prodott ikkonċernat. L-estrapolazzjoni tad-*data* twettqet abbażi tal-kompożizzjoni tal-eċċipjenti tal-prodotti kkonċernati.

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

Għall-ħalib tan-nagħaġ, *data* mil-letteratura wriet li t-tnaqqis tar-residwi tat-tilosina mill-ħalib tan-nagħaġ huwa aktar mgħaġġel mit-tnaqqis mill-ħalib tal-baqra. Skont il-linja gwida tas-CVMP dwar rekwiżiti ta' *data* ta' sigurtà u residwi għal prodotti mediċinali veterinarji farmaċewtiċi maħsuba għal użu minuri jew speċi minuri (MUMS)/suq limitat (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), il-perjodu ta' tiżmim tal-ħalib għall-ħalib tal-frat ta' 108 sigħat ġie stabbilit ukoll bħala l-perjodu ta' tiżmim għall-ħalib tan-nagħaġ.

Għall-prodott li fih l-eċċipjent polietilenglikol 400 (Tilocen, detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A), l-ebda *data* xierqa dwar it-tnaqqis tar-residwi mhi disponibbli biex jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim għal-laħam, il-ġewwieni u l-ħalib tan-nagħaġ.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Sabiex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumaturi tal-ikel u tal-prodotti tal-ikel derivati minn annimali kkurati bi prodotti li fihom it-tilosina, il-Kummissjoni Ewropea stabbilixxiet MRLs għat-tilosina fit-tessuti li jittiekl u tan-nagħaġ. Sabiex ir-residwi derivati mit-tilosina jonqsu għal taħt l-MRLs, għandu jithalla żmien biżżejjed bejn il-kura u l-qatla.

Il-Kumitat ikkunsidra li għad-49 prodott li jkun fihom alkoħol benziliku u glikol propileniku, id-differenzi fil-konċentrazzjonijiet mhux ser iwasslu għal rati differenti ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni. Madankollu, peress li s-sit tal-injezzjoni huwa l-perjodu ta' tiżmim li jiddetermina t-tessut, għall-prodott li fih polietilenglikol 400 (Tilocen, detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A), u fid-dawl tal-effett ta' dan l-eċċipjent fuq il-viskożità tal-prodott, ma tistax tiġi eskluża rata differenti ta' assorbiment tar-residwi mis-sit tal-injezzjoni. Għalhekk, mhijiex iġġustifikata estrapolazzjoni.

Ġie pprovdut studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP minn wieħed mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq involuti fil-proċedura, u filwaqt li ġew identifikati numru ta' nuqqasijiet fid-disinn tal-istudju d-*data* ppermettiet li r-rakkomandazzjoni jkollha perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum għal-laħam u l-ġewwieni għad-49 mill-50 prodott ikkonċernati, jiġifieri, għal prodotti li jkun fihom 50 mg/ml u 200 mg/ml tilosina bħala soluzzjoni għal injezzjoni għal użu ġol-muskoli fin-nagħaġ, li jkun fiha l-alkoħol benziliku u glikol propileniku bħala eċċipjenti.

Data mil-letteratura indikat li t-tnaqqis tar-residwi mill-ħalib tan-nagħaġ huwa aktar mgħaġġel mill-ħalib tal-baqar. Il-ħalib tan-nagħaġ huwa kkunsidrat bħala prodott tal-ikel minuri, u f'konformità mal-linja gwida tas-CVMP dwar rekwiżiti ta' *data* ta' sigurtà u residwi għal prodotti mediċinali veterinarji farmaċewtiċi maħsuba għal użu minuri jew speċi minuri (MUMS)/suq limitat (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), tista' ssir estrapolazzjoni mill-ħalib tal-baqar għall-ħalib tan-nagħaġ. Skont dan l-approċċ, jista' jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim għall-ħalib tan-nagħaġ għal 108 sigħat.

Is-CVMP ikkunsidra miżura ta' mitigazzjoni tar-riskji addizzjonali li tillimita l-volumi massimi tal-injezzjoni għal 2.5 ml għal nagħaġ ta' 50 kg jew inqas tal-piż tal-ġisem. Għan-nagħaġ aktar minn 50 kg ta' piż tal-ġisem, is-CVMP jirrakkomanda li d-doża tinqasam f'żewġ siti tal-injezzjoni.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għar-referenza u d-*data* disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li għal 49 minn 50 prodott, dawn huma dawk kollha li fihom l-alkoħol benziliku u l-glikolpropileniku bħala eċċipjenti, il-perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni derivati minn nagħaġ ikkurati għandhom jiġu emendati għal 42 jum, u l-perjodi ta' tiżmim għall-ħalib derivat minn nagħaġ ikkurati għandhom jiġu emendati għal 108 sigħat biex jipprovdu assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur.

Għal dawn id-49 prodott mediċinali veterinarji kkonċernati, il-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv soġġett għall-bidliet rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara l-Anness III).

Għall-prodott Tilocen (detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A) li fih it-tilosina ppreżentata bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu fl-ispeċi fil-mira n-nagħaġ, u li fih l-polietilenglikol 400, ma kien hemm l-ebda *data* disponibbli li tista' tintuża biex jiġu ddeterminati perjodi ta' tiżmim adegwati li jistgħu jassiguraw li wara 42 jum wara l-kura, ir-residwi jkunu taħt l-MRLs stabbiliti għat-tilosina fin-nagħaġ.

Għalhekk, il-Kumitat ikkunidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodott mediċinali veterinarju Tilocen (detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A) li fih it-tilosina ppreżentata bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu fl-ispeċi fil-mira n-nagħaġ, u li fih l-polietilenglikol 400 mhuwiex favorevoli fin-nuqqas ta' *data* adegwata dwar it-tnaqqis tar-residwi fin-nagħaġ biex jiġi ġġustifikat perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ, u 108 sigħat għall-ħalib tan-nagħaġ. Konsegwentement, għal dan il-prodott il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti sabiex titneħħa kull referenza għall-ispeċi fil-mira n-nagħaġ.

Raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljetti ta' tagħrif

Billi,

- mid-*data* pprovduta, il-formulazzjoni ta' 49 mill-prodotti kkonċernati hija simili ħafna. Għal dawn id-49 prodott, l-eċċipjenti elenkati huma l-alkoħol benziliku u l-glikol propileniku, kif ukoll konċentrazzjonijiet żgħira ta' regolaturi differenti tal-pH. Id-differenzi fil-konċentrazzjonijiet tal-alkoħol benziliku u l-glikol propileniku, u fuq ir-regolaturi tal-pH tqiesu li m'għandhomx impatt fuq l-assorbiment tar-residwi mis-sit tal-injezzjoni. Għal prodott wieħed ikkonċernat biss (Tilocen, detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A), jintuża l-polietilenglikol 400 minflok il-glikol propileniku. Minħabba li l-viskożitajiet tal-glikol propileniku u l-polietilenglikol 400 huma differenti, ma jistax jiġi eskluż impatt sinifikanti fuq l-assorbiment u t-tnaqqis tar-residwi mis-sit tal-injezzjonijiet, u konsegwentement fuq il-perjodi ta' tiżmim.
- Ġie pprovdut studju tar-residwi konformi mal-GLP imwettaq b'soluzzjoni tat-tilosina għall-injezzjoni, li jintuża għol-muskoli fin-nagħaġ, u li minnu jistgħu jiġu stabbiliti perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni ta' nagħaġ kkurati għad-49 prodott ikkonċernat, jiġifieri, dawk b'eċċipjenti tal-alkoħol benziliku u tal-glikol propileniku. Dan il-perjodu ta' tiżmim ġie kkunsidrat bħala adegwat u sikur għall-konsumatur fir-rigward tal-volum tal-injezzjoni.
- Ma sar l-ebda studju xieraq dwar it-tnaqqis tar-residwi li r-riżultati tiegħu setgħu jiġu estrapolati għall-prodott ikkonċernat Tilocen (detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A) li fih it-tilosina ppreżentata bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu fl-ispeċi fil-mira n-nagħaġ, u li fih il-polietilenglikol 400 bħala eċċipjent.
- Il-ħalib tan-nagħaġ huwa prodott tal-ikel minuri u l-perjodi ta' tiżmim għall-ħalib tan-nagħaġ jistgħu jiġu estrapolati minn dawk għall-ħalib tal-baqar. Barra minn hekk, *data* disponibbli pubblikament uriet li r-residwi fil-ħalib tan-nagħaġ jonqsu b'rata aktar mgħaġġla mill-ħalib tal-baqar, u ma setgħux jiġu identifikati 48 siegħa wara l-aħħar doża ta' kura.
- Abbażi tad-*data* disponibbli, is-CVMP ikkunsidra l-perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni, u ħalib derivati minn nagħaġ ikkurati għandhom jiġu emendati biex jipprovdri assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha kkonċernati, kif imsemmi fl-Anness I, ħlief għal Tilocen (detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A);

- abbażi tad-*data* disponibbli, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni, u l-ħalib derivati minn nagħaġ ikkurati ma jistgħux jiġu stabbiliti għal Tilocen (detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq: A. Nikolakopoulos S.A), kif imsemmi fl-Anness I.

Is-CVMP irrakkomanda varjazzjonijiet tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom it-tilosina ppreżentati bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu ġol-muskoli fin-nagħaġ sabiex jiġu emendati l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif f'konformità mal-bidliet rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

A. Għal Tilocen elenkat fl-Anness I (Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq: Nikolakopoulos S.A)

Ir-referenzi kollha għall-ispeċi fil-mira tan-nagħaġ għandhom jithassru mill-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, mit-tikkettar u mill-fuljett ta' tagħrif.

B. Għall-prodotti l-oħra kollha elenkati fl-Anness I

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Għan-nagħaġ ta' aktar minn 50 kg ta' piż tal-ġisem, l-injezzjoni għandha tkun maqsuma f'żewġ siti tal-injezzjoni (volum massimu tal-injezzjoni ta' 2.5 ml għal kull sit tal-injezzjoni).

4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni: 42 jum.

Ħalib: 108 sigħat

Tikkettar

8. PERJODU TA' TIŻMIM

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni: 42 jum.

Ħalib: 108 sigħat

Fuljett ta' tagħrif

8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għan-nagħaġ ta' aktar minn 50 kg ta' piż tal-ġisem, l-injezzjoni għandha tkun maqsuma f'żewġ siti tal-injezzjoni (volum massimu tal-injezzjoni ta' 2.5 ml għal kull sit tal-injezzjoni).

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni: 42 jum.

Ħalib: 108 sigħat